

ویرایش ۱۹

بیماری‌های روماتولوژی و دستگاه ایمنی

اصول طب داخلی هاریسون



از پزشکان عمومی، دستیاران تخصصی پزشکی، دانشجویان پزشکی
فارغ التحصیلان و دانشجویان کارشناسی ارشد و دکترای
علوم پایه پزشکی برای ترجمه و ویرایش دعوت به همکاری می شود.

ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

بیماری‌های روماتولوژی و دستگاه ایمنی

اصول طب داخلی هاریسون

تألیف

آنتونی فوسی
دن لونگو
جوزف لوسکالزو

دنيس كاسپر
استفان هوسر
لاری جمسون

ترجمه

دکتر سید مهدی منتظری

زیر نظر

دکتر علی خلوت

استاد روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران



دنيس کاسپر، آنتونی فوسی، استفان هوسر،
دن لونگو، لاری جمسون، جوزف لوسکالزو

بیماری های روماتولوژی و دستگاه ایمنی

ترجمه: دکتر سید مهدی منتظری

زیرنظر: دکتر علی خلوت

فروست: ۱۰۰۶

ناشر: کتاب ارجمند

(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه آرا و طراح داخل متن: پرستو قدیم خانی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: محبوبه بازعلی پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: افشین

چاپ دوم، خرداد ۱۳۹۵، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۸۹-۵

www.arjmandpub.com

عنوان و نام پدیدآور: بیماری های روماتولوژی و دستگاه ایمنی / [دنيس کاسپر... و ديگران]؛ مترجم سيدمهدی منتظری؛ زیرنظر علی خلوت.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۵.

مشخصات ظاهری: ۳۸۴ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۸۹-۵

وضعیت فهرست نویسی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخش هایی از کتاب

"Harrison's principles of internal. medicine,
19th ed, c2015".

موضوع: روماتیسم شناسی؛ بیماری های ایمنی؛ کاسپر، دنيس ال؛ Kasper, Dennis L؛ منتظری، سيدمهدی، ۱۳۴۵ - مترجم؛ خلوت، علی؛ هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هریسون.

رده بندی کنگره: ۱۳۹۵ ۹۶ ب ۹۷۲۷/ RC

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۷۲۳

شماره کتابشناسی ملی: ۴۱۷۱۵۲۱

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هرکس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶
شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۲۸۷۶
شعبه بابل: خیابان گنج افروز، پاساژ گنج افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۷۷۶۴
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۲۹۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۳۰۴۰ در جریان تازه های نشر ما قرار بگیرید:
ارسال عدد ۱: دریافت تازه های نشر پزشکی به صورت پیامک
ارسال عدد ۲: دریافت تازه های نشر روان شناسی به صورت پیامک
ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

فهرست مطالب

بخش اول	تظاهرات اصلی بیماری‌ها	۱۱
۲۲	درد کمر و گردن	۱۲
۱۳۷	آمیلوئیدوز	۳۷
۱۵۷	آرتریت‌های عفونی	۴۸
بخش دوم	بیماری‌های ناشی از آسیب ایمنونولوژیک	۶۱
۳۷۶	آلرژی، آنافیلاکسی، و ماستوسیتوز سیستمیک	۶۲
۳۷۷	خودایمنی و بیماری‌های خودایمن	۸۴
۳۷۸	لوپوس اریتماتوی سیستمیک	۹۵
۳۷۹	سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید	۱۱۸
۳۸۰	آرتریت روماتوئید	۱۲۲
۳۸۱	تب روماتیسمی حاد	۱۴۹
۳۸۲	اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی) و اختلالات مربوطه	۱۵۸
۳۸۳	سندرم شوگرن	۱۸۳
۳۸۴	اسپوندیلوآرتریت‌ها	۱۸۹
۳۸۵	سندرم‌های واسکولیت	۲۱۳
۳۸۶e	اطلس سندرم‌های واسکولیت	۲۴۳
۳۸۷	سندرم بهجت	۲۴۳
۳۸۸	پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت، و میوزیت جسم انکلوژیونی	۲۴۵
۳۸۹	پلی‌کوندریت عودکننده	۲۶۲
۳۹۰	سارکوئیدوز	۲۶۷
۳۹۲	تب مدیترانه‌ای خانوادگی و سایر تب‌های راجعه‌ارثی	۲۸۲
بخش سوم	بیماری‌های مفاصل و بافت‌های مجاور	۲۹۱
۳۹۳	رویکرد به اختلالات مفصلی و عضلانی - استخوانی	۲۹۲
۳۹۴	استئوآرتریت	۳۱۱
۳۹۵	نقرس و سایر آرتروپاتی‌های ناشی از بلور	۳۲۸

۳۳۸	فیبرومیالژی.....	۳۹۶
۳۴۴	آرتريت همراه با بیماری سیستمیک، و سایر آرتريت‌ها.....	۳۹۷
۳۶۰	اختلالات اطراف مفصلی اندام‌ها.....	۳۹۸

۳۷۳..... نمایه 

مقدمه

«منت خدای را عزوجل، که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت، هر نفسی که فرو می رود ممد حیات است و چون برمی آید مفرح ذات، پس در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمت شکری واجب»، اما:

کز عهده شکرش به در آید.

از دست و زبان که برآید

خداوند را شاکریم که به ما نعمت سلامتی عطا کرد تا در خدمت جامعه پزشکی و علاقمندان مبانی طب داخلی باشیم. به ما فکر و اندیشه عطا فرمود (سرمایه ای که چراغ راه ما برای رسیدن به حقیقت و جستجو برای راز خلقت شد). ما را از بندگان ویژه خودش قرار داد تا بتوانیم خدمتگزار بندگان او باشیم. به ما تقوا اعطا کرد تا از راهی که انتخاب کرده ایم منحرف نشویم. باید بکشیم از این همه امتیازی که به ما داده شده است، در راه صواب و برای خدمت به کسانی که به ما احتیاج دارند هزینه کنیم. خداوند به ما امتیاز معلمی داد تا سرمایه خود را که جز فکر و اندیشه نیست به طور رایگان در اختیار مخاطبین قرار دهیم و آنچه را که تجربه کرده ایم به علاقمندان منتقل کنیم (باشد که بتوانیم در این مسیر راه گشای علاقمندان به علم و معرفت باشیم). بهترین راه رسیدن به این اهداف انتقال مطالب علمی روز است؛ اگرچه در این زمان دسترسی به آن برای همه میسر است، چکیده آن به صورت تألیف و نشریات علمی از ارزش بالایی برخوردار است. با این توضیح درخواهید یافت آخرین چاپ این کتاب مجموعه نفیس تری از چاپ قبل می باشد. این کتاب پرمحتوا را که یکی از بهترین فرزندان فارغ التحصیل دانشگاه علوم پزشکی تهران با زبان فارسی سلیس و روان ترجمه کرده است، به همه علاقمندان علم و معرفت تقدیم می کنیم تا مطالعه آن راهگشای تشخیص و درمان بیماران درمندی باشد که دعای خیر آنها بدرقه همه مؤلفین برای توفیق بیشتر در راهی است که انتخاب کرده اند. رشته روماتولوژی شاخه ای از بیماری های داخلی می باشد که با سایر رشته های طب داخلی پیوند خورده است و با پیشرفت علم ژنتیک و ایمونولوژی و بیولوژی مولکولی، شناخت این رشته از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشد، لذا آگاهی از چگونگی این پیشرفت ها و آشنایی با تازه های روماتولوژی جز از طریق مطالعه کتاب ها و مجلات و نوشته های پزشکی که منطبق با آخرین اطلاعات روز باشند میسر نیست. اینک موجب خرسندی است که اثری دیگر از

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی
 آخرین چاپ هاریسون (۲۰۱۵) به وسیله همکار جوان و علاقمندم دکتر سید مهدی منتظری (که دانش آموخته بالاترین مرکز علمی ایران یعنی دانشگاه علوم پزشکی تهران می باشد) در دسترس علاقمندان قرار می گیرد. این مترجم با سابقه، ترجمه جدید کتاب هاریسون را با تبحر و تعهد و صداقت تقدیم به همه علاقمندان و شیفتگان علم و معرفت می کند تا راهگشای آنها در مسیر اهدافی باشد که انتخاب کرده اند. سعادت و توفیق این همکار عزیز را از خداوند متعال خواهانم. امیدوارم به یاری خداوند در آینده شاهد موفقیت های بیشتر و اثرات سودمندتری از این عزیز باشیم. من مطالعه این کتاب را برای همگان در رشته پزشکی توصیه می کنم، باشد که مشوقی برای مترجمین در ادامه راه باشد. پیشگفتار را با جمله ای از فرمایشات مولا علی به پایان می رسانم.

«چگونه شکر این نعمت بگذاریم که سحرگاهان زنده دل و سرشار سر از بالین برمی داریم، نه دردی در بدن داریم تا از رنجوری تن بنالیم و نه غذایی به جان خویش می بینیم تا سرغصه و اندیشه به گریبان فرو بریم؛ خدا را شکر می گذاریم که ما را از بالاترین نعمت ها یعنی سلامتی برخوردار کرده است.»

یک موی ندانست ولی موی شکافت
 آخر به کمال ذره ای راه نیافت

دل گرچه در این بادیه بسیار شتافت
 اندر دل من هزار خورشید بتافت

دکتر علی خلوت

استاد روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

به نام یزدان یکتا

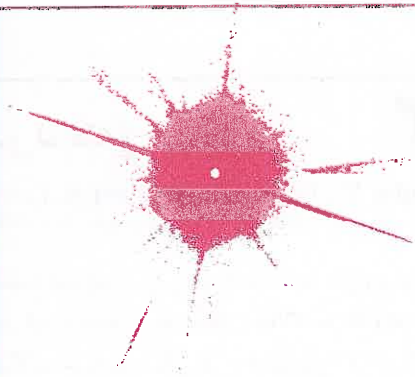
از زمانی که بقراط (پدر دانش پزشکی) نخستین پایه‌های تشخیص و درمان بیماری را بنا نهاد، سده‌ها می‌گذرد. در طول این دوره دانش پزشکی دستخوش تحولات شگرفی گشته و همگام با دیگر دانش‌ها - و با بهره‌گیری از دست‌آوردهای آنها - به پیشرفتهای ارزنده‌ای دست یافته، و امید بشر را برای ایجاد جامعه‌ای جهانی که افراد آن تندرست و فارغ از دغدغه درد باشند، به میزان زیادی افزوده است. زمانی بشر چاره‌ای جز آن نداشت که بیماری و مرگ را به یک قدرت جادویی و یا ارواح مرموز و ناشناخته - که ناگزیر از او نیرومندترند - نسبت دهد، اما اکنون در پی آن است که مکانیزم بیماریها را در سطحی هر چه خردتر تعیین کند و در میان مولکولها و اتمها به جستجوی خاستگاه بیماریها بپردازد. زمانی طاعون «مرگ سیاه» نامیده می‌شد و یا جان انسانها را از آنها می‌گرفت یا آرامش و امنیتشان را، اما اکنون بشر به مدد پیشرفتهایی که در سایه عقل خویش بدانها دست یافته است، به کمک چند میلی‌گرم یا گرم از برخی ترکیبات شیمیایی - که خود ابداع کرده است - با میلیاردها میکروارگانیسم دست‌وپنجه نرم می‌کند و سرود پیروزی بر بسیاری از بیماریها را سر داده است و همچنان با افتخار در این راه به پیش می‌رود.

در میان شاخه‌های گوناگون رشته پزشکی، «طب داخلی» به دلیل وسعت و تنوع از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، و در میان شاخه‌های گوناگون طب داخلی، رشته بیماریهای مفصلی (روماتولوژی) جایگاهی ویژه دارد، زیرا این رشته به شدت با دانش «ایمنی‌شناسی» - که بسیار جوان و نوپاست - در هم آمیخته است و کشفیات جدید در زمینه ایمنی‌شناسی و دستاوردهای پژوهشهایی که در این زمینه صورت می‌گیرند، راه را برای درک هر چه بهتر روند بیماریهای مفصلی و درمان آنها آماده می‌سازند. بدین ترتیب می‌توان دریافت که شاخه «بیماریهای مفصلی» زمینه‌ای رو به گسترش است، و همین امر نیاز به انتقال سریع و فراگیر یافته‌های جدید در این رشته و تجدید نظر در کتب مرجع مربوط به آن را توجیه می‌کند. در راستای این بینش، اینجانب بر آن شدم که اقدام به برگردان بخش «بیماریهای دستگاه ایمنی، بافت همبند و مفاصل» از کتاب معتبر و شناخته‌شده «اصول طب داخلی هاریسون» - ویراست ۲۰۱۵ - به زبان شیوای پارسی بنمایم.

در خاتمه از جناب آقای دکتر خلوت (که زحمت نوشتن مقدمه را پذیرفتند) و نیز کلیه دست‌اندرکاران امور فنی که در چاپ و انتشار این اثر شرکت داشته‌اند، قدردانی می‌کنم.

دکتر سید مهدی منتظری

زمستان ۱۳۹۴



بخش اول

تظاهرات اصلی بیماری‌ها

۲۲

درد کمر و گردن

John W. Engstrom, Richard A. Deyo

تشکیل شده است. هر قوس متشکل از یک زوج پایک استوانه‌ای در جلو و یک زوج تیغه در عقب است. قوس مهره‌ای هم‌چنین دو زائده عرضی در سمت خارجی (جانبی)، یک زائده خاری در سمت خلفی، به علاوه دو رویه^۲ مفصلی فوقانی و تحتانی را به وجود می‌آورد. تقابل (مجاورت) یک رویه فوقانی و یک رویه تحتانی، یک مفصل فاست^۳ به وجود می‌آورد. بخش خلفی ستون مهره‌ها مناطقی را جهت اتصال عضلات و لیگامان‌ها فراهم می‌آورد. انقباض عضلات متصل به تیغه‌ها و زوائد خاری و عرضی مانند یک سیستم قرقره‌ها و اهرم‌ها عمل می‌نماید که منجر به حرکات خم‌شدن (فلکسیون)، راست‌شدن (اکستنسیون) و خم‌شدن ستون مهره‌ها به اطراف می‌گردد.

صدمه ریشه عصبی (رادیکولوپاتی) یک علت شایع درد گردن، بازو، کمر، کفل‌ها و ساق پا است (به شکل‌های ۲-۳۱ و ۳-۳۱ توجه شود). ریشه‌های عصبی در ناحیه گردنی از یک سطح بالاتر از جسم مهره‌ای مربوط به خود خارج می‌شوند (مثلاً، ریشه عصبی C7 در سطح C6-C7 خارج می‌شود) و در نواحی سینه‌ای و کمری از یک سطح پایین‌تر از جسم مهره‌ای مربوط به خود خارج می‌گردند (مثلاً، ریشه عصبی T1 در سطح T1-T2 خارج می‌شود). ریشه‌های عصبی گردنی پیش از خروج، مسیری کوتاه را در داخل کانال نخاعی طی می‌کنند. برعکس، از آنجا که طناب نخاعی در سطح مهره L1 یا L2 خاتمه می‌یابد، ریشه‌های عصبی ناحیه کمری یک مسیر طولانی را در داخل کانال نخاعی طی می‌نمایند و در هر جایی از این مسیر، از بخش فوقانی ستون مهره کمری تا محل خروجشان در سوراخ بین‌مهره‌ای، می‌توانند آسیب ببینند. برای مثال، فتق دیسک L4-L5 می‌تواند موجب ایجاد فشار بر روی نه تنها ریشه عصبی L5 بلکه هم‌چنین ریشه عصبی در حال عبور S1 گردد (شکل ۳-۲۲). ریشه‌های عصبی کمری در کانال‌های نخاعی متحرک هستند، ولی نهایتاً از یک مغاک خارجی (فرورفتگی جانبی)^۵ باریک در کانال نخاعی و سوراخ بین‌مهره‌ای^۶ رد می‌شوند (شکل‌های ۲-۲۲ و ۳-۲۲). تصویربرداری عصبی ستون مهره‌ها باید شامل هر دو نمای

اهمیت درد کمر و گردن در جامعه ما به علل زیر مورد تأکید قرار گرفته است: (۱) هزینه‌های سالانه به علت درد کمر در ایالات متحده بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار است؛ تقریباً یک‌سوم آنها هزینه‌های مستقیم مراقبت بهداشتی، و دوسوم آنها هزینه‌های غیرمستقیم ناشی از کاهش ساعات کاری و بهره‌وری افراد هستند؛ (۲) نشانه‌های کمری شایع‌ترین علل ناتوانی در بیماران زیر ۴۵ سال هستند؛ (۳) کم‌درد دومین علت شایع مراجعه به پزشک در ایالات متحده است؛ و (۴) ۷۰٪ افراد در مواقعی از دوره زندگی خود به کم‌درد مبتلا می‌شوند.

آناتومی ستون مهره‌ها

بخش قدامی ستون مهره‌ها از اجسام استوانه‌ای شکل مهره‌ها تشکیل شده است که توسط دیسک‌های بین‌مهره‌ای از هم جدا و توسط لیگامان‌های طولی قدامی و خلفی در کنار یکدیگر نگاه داشته می‌شوند. دیسک بین‌مهره‌ای از یک هسته نرم^۱ ژلاتینی مرکزی تشکیل شده است که توسط یک حلقه غضروفی سخت به نام حلقه فیبری^۲ در بر گرفته می‌شود. دیسک‌ها مسئول ۲۵٪ طول ستون مهره‌ها هستند و به مهره‌های استخوانی اجازه می‌دهند که به راحتی بر روی یکدیگر حرکت نمایند (شکل‌های ۱-۲۲ و ۲-۲۲). میزان خشکی (کم‌آبی) هسته نرم و اضمحلال حلقه فیبری با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد و موجب کوتاهی قد می‌شود. دیسک در نواحی گردنی و کمری یعنی جاهایی که ستون مهره‌ها بیشترین حرکت را دارد، بزرگترین اندازه را داراست. با افزایش سن قابلیت انعطاف‌پذیری دیسک از دست می‌رود. وظیفه بخش قدامی ستون مهره‌ها جذب‌نمودن تکان (ضربه) شدید ناشی از حرکات بدن مانند راه رفتن و دویدن است و همراه با بخش خلفی محافظت از محتویات کانال نخاعی شامل نخاع و ریشه‌های عصبی را بر عهده دارد.

بخش خلفی ستون مهره‌ها از قوس‌ها و زوائد مهره‌ای

1- nucleus pulposus

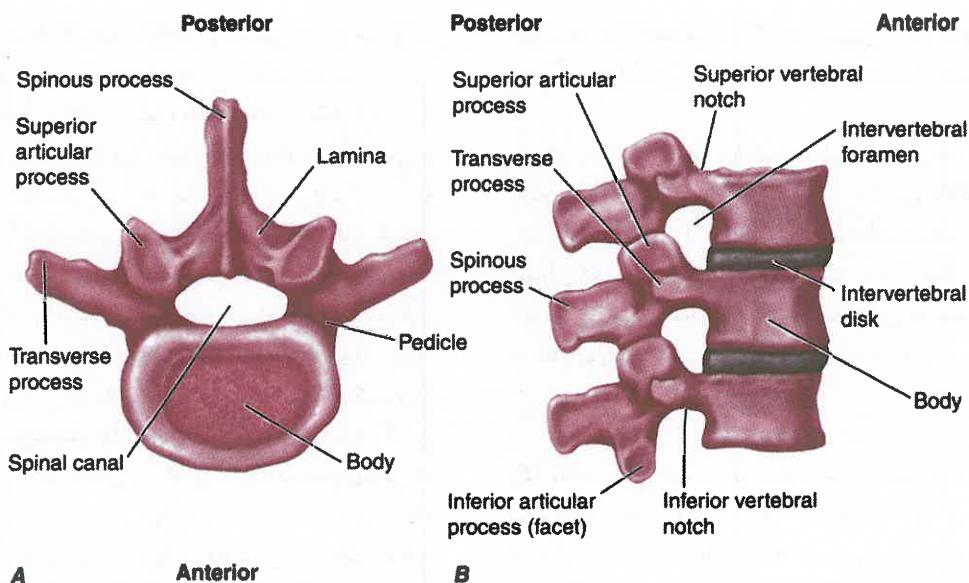
2- annulus fibrosus

3- facet

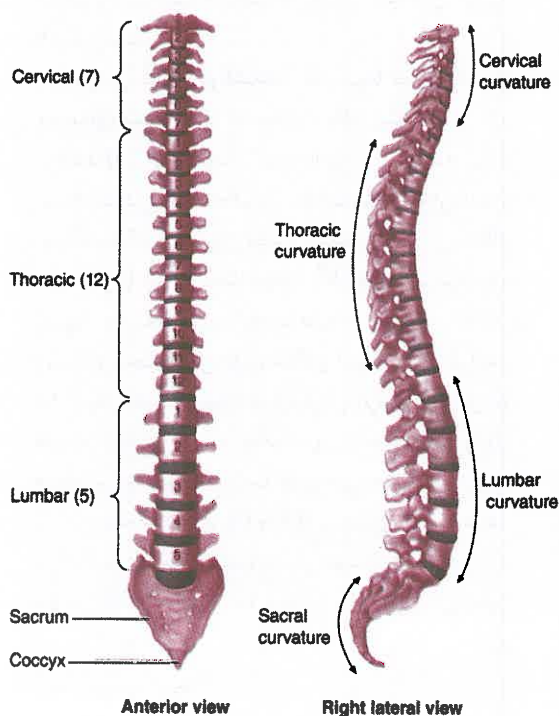
۴- facet joint: مفصل رویه‌ای

5- lateral recess

6- intervertebral foramen



شکل ۱-۲۲ آناتومی مهره.



شکل ۲-۲۲ ستون مهره‌ای.

سائیتال و آگزیتال (محوری) باشد تا بتوان فشار احتمالی را در مغاک خارجی یا سوراخ بین‌مهره‌ای ارزیابی کرد. ساختمان‌های حساس به درد در ستون مهره‌ها شامل ضریع مهره، سخت‌شامه، مفاصل فایست، حلقه فیبری دیسک بین‌مهره‌ای، وریدها و شریان‌های اپی‌دورال، و لیگامان طولی خلفی هستند. بیماری این ساختمان‌های متنوع ممکن است توجه‌گر کمردرد در بسیاری از مواردی باشد که در آنها ریشه‌های عصبی تحت فشار نیستند.

رویکرد به بیمار: کمردرد

انواع کمردرد

درک نوع دردی که بیمار آن را ابراز می‌کند، نخستین قدم لازم است. مشخص نمودن عوامل خطرزای بیماری‌های زمینه‌ای وخیم نیز، مورد توجه قرار می‌گیرد؛ بخش اعظم این موارد ناشی از رادیکولوپاتی، شکستگی، تومور، عفونت، یا درد ارجاعی از ساختمان‌های احشایی هستند (جدول ۱-۲۲).

درد موضعی به جهت کشیده‌شدن ساختمان‌های حساس به درد ایجاد می‌گردد. این روند موجب اعمال

فشار بر یا تحریک پایانه‌های عصبی حسی می‌گردد. منطقه درد نزدیک بخش آسیب‌دیده کمر است.

درد ارجاعی به کمر ممکن است از احشاء شکمی یا لگنی منشأ بگیرد. درد معمولاً به صورت عمدتاً شکمی یا لگنی توصیف می‌شود اما با درد کمر همراه است و معمولاً تحت تأثیر وضعیت (قرارگیری) بدن قرار ندارد. بیمار ممکن است گاه فقط از درد کمر شکایت نماید.

درد با منشأ ستون مهره‌ای ممکن است در کمر قرار داشته باشد یا به کفل‌ها یا (ساق) پاها ارجاع پیدا نماید. بیماری‌هایی که بخش فوقانی ستون مهره‌ای کمری را متأثر می‌نمایند، تمایل دارند درد را به ناحیه کمری، کشاله ران، یا بخش قدامی ران‌ها ارجاع نمایند. بیماری‌هایی که بخش تحتانی ستون مهره‌ای کمری را متأثر می‌سازند، تمایل دارند یک درد ارجاعی به کفل‌ها، بخش خلفی ران‌ها یا به ندرت عضلات پشت ساق پاها یا پنجه پاها ایجاد نمایند. درد ارجاعی ممکن است توضیحی برای مواردی باشد که در آنها درد از درمان‌های متعددی عبور می‌کند و با شواهد تحت فشار قرارگیری ریشه‌های عصبی همراه نیست.

درد ریشه‌ای (تیرکشنده)^۱ کمر نوعاً تیز است و از مهره‌های کمری به پا در محدوده یک ریشه عصبی تیر می‌کشد («بیماری دیسک کمری» در زیر ملاحظه شود). سرفه کردن، عطسه کردن یا منقبض نمودن ارادی عضلات شکم (بلندکردن اجسام سنگین یا زورزدن هنگام دفع مدفوع) ممکن است موجب آغاز یک درد تیرکشنده شوند. وضعیت‌هایی که موجب کشیدگی اعصاب و ریشه‌های عصبی می‌شوند، ممکن است موجب افزایش درد شوند. نشستن همراه با درازکردن (کشیدن) ساق پا موجب کشیدگی عصب سیاتیک و ریشه‌های L5 و S1 می‌شود، زیرا عصب از پشت هیپ عبور می‌نماید. عصب رانی^۲ (ریشه‌های L2، L3 و L4) از جلوی هیپ عبور می‌نماید و با نشستن کشیده نمی‌شود. توصیف درد به تنهایی اغلب از افتراق درد ارجاعی و رادیکولوباتی عاجز است، اگرچه کیفیت سوزشی یا الکتریکی درد به نفع رادیکولوباتی است.

درد ناشی از اسپاسم (گرفتگی) عضلانی، اگرچه منشأ نامشخص دارد، معمولاً با بسیاری از اختلالات ستون مهره‌ها همراه است. اسپاسم‌ها با وضعیت ناهنجار

قرارگیری بدن، کشیدگی عضلات پاراسپینال، و درد مبهم یا تیرکشنده (ثابت و مداوم) در منطقه پاراسپینال همراه هستند.

در زمانی که برای درد کمر علل زمینه‌ای جدی احتمالی را در برابر هم ارزیابی می‌نمایند، دانستن حالاتی که موجب آغاز درد می‌شوند اهمیت دارد. برخی از بیماران که بر اثر تصادفات یا آسیب‌های شغلی مبتلا به کمردرد می‌شوند، ممکن است به هدف گرفتن غرامت یا به علل روان‌شناختی درد خود را بیشتر جلوه دهند.

معاینه کمر

یک معاینه بالینی مشتمل بر معاینه شکم و مقعد توصیه می‌گردد. درد کمر ارجاعی از اعضاء احشایی ممکن است در هنگام لمس شکم (پانکراتیت، آنوریسم آئورت شکمی [AAA]) یا دق بر روی زوایای دنده‌ای - مهره‌ای (پیلونفریت)، ایجاد گردد.

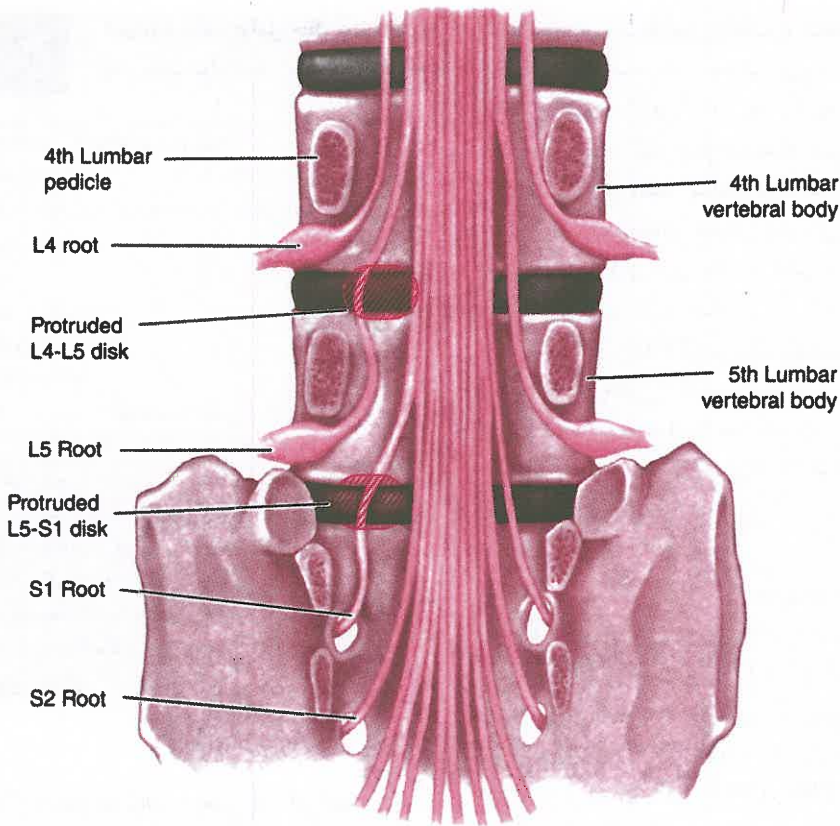
ستون مهره‌ای طبیعی در ناحیه سینه‌ای کیفوز، و در نواحی کمری و گردنی لوردوز دارد. تشدید این مسیرهای طبیعی ممکن است منجر به افزایش کیفوز در ستون مهره‌ای سینه‌ای یا افزایش لوردوز در ستون مهره‌ای کمری شود. در مشاهده ممکن است خمیدگی ستون مهره‌ها به سمت خارج (اسکولیوز) یا عدم قرینگی در برآمدگی عضلات پاراسپینال آشکار شود، که دلالت بر اسپاسم عضلانی دارد. درد کمر بر اثر لمس زائده خاری نشانگر آسیب مهره‌های مبتلا یا ساختمان‌های حساس به درد مجاور است.

غالباً بر اثر اسپاسم عضلات پاراسپینال، حرکت خم‌شدن به جلو محدود می‌شود؛ اسپاسم فوق می‌تواند باعث صاف شدن لوردوز معمول ناحیه کمری شود. فلکسیون در ناحیه هیپ در بیماران مبتلا به بیماری ستون مهره کمری طبیعی است، اما حرکت فلکسیون ستون مهره کمری محدود و گاه دردناک است. خم‌شدن به سمت خارج و در سمت مخالف عنصر آسیب‌دیده نخاعی، ممکن است باعث کشیدگی بافت‌های آسیب‌دیده، تشدید درد و محدودیت حرکت گردد. اکستانسیون بیش از حد ستون مهره‌ها (در بیماری که

1- radicular p.

2- femoral n.

3- hyperextension



شکل ۲۲-۳ تحت فشار قرار گیری ریشه‌های L5 و S1 توسط دیسک فتق یافته.

پای باز شده (در حالت اکستانسیون) بر روی هیپ باعث کشیده شدن ریشه‌های عصبی L5 و S1 و عصب سیاتیک می‌شود. خم نمودن پاسو پا به سمت پشت^۲ در هنگام انجام مانور فوق، باعث تشدید کشیدگی می‌شود. به طور طبیعی این امکان وجود دارد که دست کم ۸۰° فلکسیون ایجاد کرد بدون این که موجب درد شود، ولی طبیعی است که بسیاری از بیماران یک احساس کشیدگی سخت در عضلات هامسترینگ ابراز می‌کنند که ربطی به درد کمر ندارد. آزمون بالابردن پا در حالت کشیده (SLR) در صورتی مثبت تلقی می‌شود که مانور موجب ایجاد درد معمول کمر یا اندام در بیمار گردد. ایجاد علامت SLR

روی شکم دراز کشیده یا ایستاده است)، در زمانی که ریشه عصبی تحت فشار است، در مفصل روبه‌ای پاتولوژی (بیماری) وجود دارد. با بیماری دیگری در ستون مهره استخوانی وجود دارد، محدود می‌شود. درد ناشی از بیماری هیپ ممکن است شبیه درد بیماری ستون مهره کمری باشد. چرخاندن هیپ به داخل و خارج در حالی که مفصل زانو و هیپ در حالت فلکسیون قرار دارند، و ضربه به^۱ پاشنه پا توسط کف دست معاینه‌گر در حالی که ساق پا کشیده شده است (اکستانسیون)، می‌تواند موجب تولید مجدد درد شود (علامت دق پاشنه پا). مانور بالابردن پا در حالت کشیده (SLR)^۲ یک آزمون ساده در حضور بیمار است که می‌تواند به تشخیص بیماری ریشه عصبی کمک کند. در حالی که بیمار به پشت دراز کشیده است، فلکسیون پاسو ساق

۱- tap: تلنگر، ضربه سریع و ملایم

2- straight leg-raising

3- dorsiflexion

کمردرد حاد: عوامل خطر ساز برای یک علت ساختمانی مهم

جدول ۱-۲۲

تاریخچه

دردی که با استراحت در شب بدتر می‌شود
 سابقهٔ پیشین سرطانی
 سابقهٔ عفونت مزمن (به ویژه ریه، مجاری ادراری، پوست)
 سابقهٔ ضربه
 بی‌اختیاری
 سن بالای ۷۰ سال
 مصرف داروی درون‌وریدی
 مصرف گلوکوکورتیکوئید
 سابقهٔ یک نقص نورولوژیک به سرعت پیش‌رونده

معاینه

تب غیر قابل توجیه
 کاهش وزن غیر قابل توجیه
 حساسیت نسبت به دق روی مهره
 وجود توده در شکم، رکتوم، یا لگن
 چرخش یا به سمت داخل یا خارج در ناحیهٔ هیپ؛ علامت دق پاشنهٔ پا
 علامت SLR یا SLR معکوس
 نقص نورولوژیک کانونی پیش‌رونده

عضلانی، تغییرات کانونی رفلکس، کاهش حس ساق پاها، و علایم آسیب طناب نخاعی می‌باشد. معاینه‌گر باید احتمال ضعف امتناعی^۴ را در نظر داشته باشد، که به صورت تغییر حداکثر قدرت عضله حین آزمایش آن تعریف می‌شود. ضعف امتناعی می‌تواند ناشی از درد یا ترکیبی از درد و ضعف حقیقی زمینه‌ای باشد. ضعف امتناعی بدون درد تقریباً همیشه ناشی از عدم تلاش (همکاری) بیمار است. در موارد غیرقطعی، الکترومیوگرافی (EMG) می‌تواند مشخص کند که آیا ضعف حقیقی ناشی از آسیب بافت عصبی وجود دارد یا خیر. یافته‌های مربوط به ضایعات ریشه‌های عصبی کم‌ری - خاجی خاص در **جدول ۲-۲۲** نشان داده شده‌اند و در زیر مورد بحث قرار می‌گیرند.

مطالعات آزمایشگاهی، تصویرسازی، و EMG

مطالعات آزمایشگاهی معمول به‌ندرت در بررسی ابتدایی کمردرد حاد^۵ (با طول کمتر از ۳ ماه) و غیر اختصاصی مورد نیاز می‌باشند. اگر عوامل خطر زای یک بیماری زمینه‌ای جدی وجود دارند (**جدول ۱-۲۲**)، انجام مطالعات آزمایشگاهی (CBC، ESR، آنالیز ادرار) ضرورت دارد. اگر فاکتور خطری وجود نداشته باشد، درمان حمایتی است (به «درمان» در زیر توجه شود).

برای تشخیص شکستگی‌های ساختارهای خلی مهره‌ها، پیوسته‌های جمجمه‌ای - گردنی و گردنی - سینه‌ای، مهره‌های C1 و C2، قطعات استخوانی درون کانال نخاعی، یا ناهمردیفی^۶، CT- اسکن از رادیوگرافی معمولی بهتر است؛ CT- اسکن به عنوان یک روش غربالگری اولیه و اصلی برای صدمات متوسط تا شدید روزبه‌روز بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. MRI و CT- میلوگرافی آزمون‌های رادیولوژیک انتخابی جهت ارزیابی اغلب بیماری‌های جدی درگیرکنندهٔ ستون مهره‌ها هستند. در MRI وضوح تصویری ساختمان‌های بافت نرم بیشتر است در حالی که CT- میلوگرافی فرورفتگی جانبی کانال نخاعی را به بهترین شکل نشان می‌دهد و توسط بیمارانسی که ترس مرضی از مکان‌های

در وضعیت نشسته می‌تواند به تعیین این امر کمک کند که آیا این یافته قابل تکرار است یا خیر. ممکن است بیمار درد را در کمر، کفل‌ها، پشت ران، یا پایین ساق پا توصیف نماید، اما تظاهر بالینی کلیدی پیدایش مجدد درد معمول بیمار است. علامت SLR متقاطع^۱ وقتی مثبت است که فلکسیون یک ساق یا موجب ایجاد درد در ساق یا یا کفل سمت مقابل می‌شود. علامت SLR متقاطع از علامت SLR برای فتق دیسک حساسیت کمتر ولی ویژگی^۲ بیشتری دارد. ضایعات عصب یا ریشهٔ عصبی همیشه در سمت درد قرار دارند. علامت SLR معکوس^۳ با ایستادن بیمار در کنار میز معاینه و راست‌نمودن (اکستانسیون) پاسو هر ساق پا در حالی که زانو در حالت اکستانسیون کامل قرار دارد، انجام می‌شود. این مانور، که ریشه‌های عصبی L2 تا L4، شبکهٔ کم‌ری - خاجی و عصب رانی را تحت کشش قرار می‌دهد، در صورتی مثبت تلقی می‌شود که موجب ایجاد درد معمول کم‌ری یا اندام در بیمار شود.

معاینهٔ عصبی شامل جستجوی ضعیف، آنروپی

1- crossed SLR sign

2- specificity

3- reverse SLR sign

4- breakaway weakness

5- ALBP: acute low back pain

6- malalignment: پدراستایی، قرارگیری در امتداد نامناسب

جدول ۲-۲۲ رادیکولوپاتی کمری - خاجی (ویژگی‌های نورولوژیک)			
ریشه‌های عصبی کمری - خاجی	رفلکس	حسی	حرکتی
			توزیع درد
L2*	—	بخش فوقانی قدامی ران	پسواس (فلکسیون هیب)
L3*	—	بخش تحتانی قدامی ران بخش قدامی زانو	پسواس (فلکسیون هیب) چهارسر (اکستنسیون زانو) ادوکسیون ران
L4*	چهارسر (زانو)	بخش مדיال عضلات پشت ساق پا	چهارسر (اکستنسیون زانو)** ادوکسیون ران
L5***	—	سطح پشتی (دورسال) - پنجه پا	برونثی (eversion) [چرخش به سوی خارج] پنجه پا**
S1***	گاستروکنمیوس / سولئوس (مج‌یا)	بخش لاترال عضلات پشت ساق پا	تی‌بیال قدامی (دورسی فلکسیون پا) گلوئتوس مدیوس (ایدوکسیون هیب) دورسی فلکسورهای انگشت پا
			گاستروکنمیوس / سولئوس (فلکسیون کف پا)** ایدوکتور شست پا (فلکسورهای انگشتان پا)** گلوئتوس ماگربموس (اکستنسیون هیب)

* علامت SLR معکوس وجود دارد - میحث «معاینه کمر» را ببینید.

** این عضلات قسمت عمده عصب‌دهی از این ریشه را دریافت می‌کنند.

*** علامت SLR وجود دارد - میحث «معاینه کمر» را ببینید.

بسته^۱ دارند، بهتر تحمل می‌شود.

ارزیابی سالانه جمعیت در ایالات متحده نشان داده است که در بیماران مبتلا به کمردرد، علی‌رغم افزایش سریع میزان تصویربرداری از ستون مهره‌ها، تجویز اپیوئید، تزریق‌ها و جراحی ستون مهره‌ها، در سالیان اخیر محدودیت حرکتی به طور پیش‌رونده‌ای بیشتر شده است (به جای پیشرفت بهبودی). این مسئله نشان می‌دهد که کاربرد انتخابی‌تر شیوه‌های تشخیصی و درمانی می‌تواند مناسب باشد.

تصویربرداری ستون مهره‌ها معمولاً ناهنجاری‌هایی با اهمیت بالینی مشکوک (که اختطاری برای هم پزشکان و هم بیماران است) را مشخص می‌کند و منجر به ارزیابی بیشتر و درمان‌های غیرضروری می‌شود. هم کارآزمایی‌های تصادفی‌شده (راندومیزه^۲) و هم مطالعات

مبتنی بر مشاهده «تأثیر آشناری» تصویربرداری را نشان داده‌اند که درجه‌ای به سایر مراقبت‌های غیر ضروری است. تا حدی براساس چنین شواهدی، کالج پزشکان آمریکا در صحنه‌ی^۳ «انتخاب هوشمندانه» خود با هدف کاهش مراقبت‌های غیرضروری، صرفه‌جویی در تصویربرداری ستون مهره‌ها را در اولویت قرار داده است. تلاش‌های موفق در زمینه کاهش مراقبت‌های غیرضروری دارای چندین جنبه هستند، که برخی از آنها شامل آموزش پزشکان توسط هدایتگران بالینی و برنامه‌های کامپیوتری پشتیبان جهت تصمیم‌گیری برای تعیین آزمون‌های تصویربرداری مرتبط اخیر بوده و نیازمند اندیکاسیون‌های تأییدشده برای درخواست یک

1- claustrophobia

2- randomized trials

3- campaign: کارزار

بیماری دیسک کمری

این اختلال یک علت شایع درد مزمن یا راجعه کمر و ساق پا است (شکل‌های ۳-۲۲ و ۴-۲۲). بیشتر احتمال دارد که بیماری دیسک در سطح L4-L5 و L5-S1 اتفاق بیافتد، اما گاه سطوح فوقانی کمری نیز درگیر می‌شوند. علت آن اغلب نامشخص است؛ در اشخاص چاق احتمال درگیری بیشتر است. فترت دیسک پیش از ۲۰ سالگی نامعمول و در دیسک‌های فیبروتیک افراد مسن نادر است. عوامل ژنتیکی ممکن است در مستعد کردن برخی از بیماران به بیماری دیسک نقش داشته باشند. درد ممکن است فقط در کمر متمرکز باشد یا به ساق پا، کفل یا هیپ ارجاع شود. عطسه، سرفه یا حرکت جزئی ممکن است باعث شود هسته نرم بیرون‌زدگی پیدا نماید و حلقه‌ی سائیده‌شده و ضعیف دیسک را به سمت عقب بفشارد. در بیماری شدید دیسک، هسته ممکن است درون حلقه بیرون بزند (فتق) یا کاملاً از آن خارج شود و به صورت یک تکه آزاد در داخل کانال نخاعی قرار گیرد.

مکانیسمی که آسیب دیسک بین مهره‌ای توسط آن باعث درد کمر می‌گردد، هنوز مورد بحث است. بخش داخلی حلقه فیبری و هسته نرم به‌طور طبیعی فاقد عصب‌دهی است. التهاب و فرایند تولید سیتوکین‌های التهاب‌زا^۱ در خلال بیرون‌زدگی یا پارگی دیسک، ممکن است باعث آغاز یا دائمی کردن درد کمر شوند. رشد رو به داخل رشته‌های عصبی گیرنده درد درون بخش‌های داخلی دیسک بیمار ممکن است مسئول درد مزمن^۲ «با منشأ دیسک» باشد. آسیب ریشه عصبی (رادیکولوپاتی) ناشی از فتق دیسک معمولاً ناشی از التهاب است، اما فتق جانبی [دیسک] می‌تواند موجب فشار در مغاک خارجی یا در سوراخ بین‌مهره‌ای شود.

پارگی دیسک می‌تواند بی‌علامت باشد یا این که موجب درد کمر، وضعیت غیرطبیعی بدن، محدودیت حرکت ستون مهره‌ها (به‌خصوص خم‌شدن)، یک نقص عصبی موضعی (کانونی) یا درد رادیکولار شود. یک الگوی درمانی از دست رفتن حس یا کاهش یا از میان رفتن رفلکس‌های وتري عمقی، نسبت به الگوی درد، بیشتر پیشنهادکننده یک ضایعه ریشه‌ای خاص است. یافته‌های حرکتی (ضعف کانونی،

آزمون تصویربرداری هستند. سایر راهبردها شامل بازرسی و توجه به میزان بازخوردهای فردی در زمینه دستورات و اندیکاسیون‌ها، و دستیابی سریع‌تر به فیزیوتراپی یا مشاوره برای بیمارانی است که اندیکاسیون تصویربرداری ندارند.

وقتی نتیجه آزمون‌های تصویربرداری گزارش می‌شود، باید در نظر داشته باشیم که معمولاً یافته‌های دژنراتیو معینی در افراد طبیعی و بدون درد وجود دارند. در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای، توجه به این نکته با میزان کمتر تکرار تصویربرداری، درمان ایوئیدی، و ارجاع برای فیزیوتراپی همراه بود.

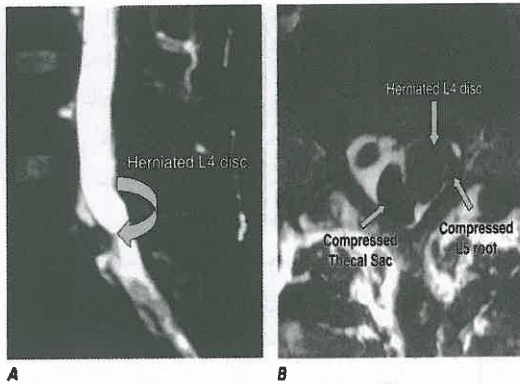
روش‌های تشخیص الکتریکی را می‌توان جهت بررسی تمامیت عملکردی دستگاه عصبی محیطی، مورد استفاده قرار داد (فصل ۴۴۲). مطالعات مربوط به هدایت عصبی حسی زمانی طبیعی هستند که از دست رفتن حس به صورت کانونی به علت واردشدن آسیب به ریشه عصبی باشد، زیرا ریشه‌های عصبی نسبت به اجسام سلول‌های عصبی موجود در عقده‌های ریشه خلفی، در موقعیت پروگزیمال هستند. آسیب به بافت عصبی در ناحیه دیستال نسبت به عقده ریشه خلفی (برای نمونه، شبکه یا عصب محیطی) موجب کاهش سیگنال‌های عصب حسی می‌شود. EMG سوزنی از طریق تشخیص تغییرات ناشی از قطع عصب^۱ یا تشکیل مجدد عصب با یک توزیع میوتومی (قطعه‌ای)، بررسی‌های هدایت عصبی را تکمیل می‌کند. از عضلات متعددی که توسط ریشه‌های عصبی و اعصاب مختلف تغذیه می‌شوند، نمونه‌گیری می‌شود؛ الگوی درگیری عضلانی نشانگر ریشه(های) عصبی مسئول آسیب است. وقتی ارزیابی بالینی ضعف عضلانی به علت درد یا همکاری ضعیف بیمار ممکن نیست، EMG سوزنی اطلاعاتی عینی در خصوص آسیب رشته‌های عصبی حرکتی فراهم می‌آورد. EMG و مطالعات مربوط به هدایت عصبی زمانی طبیعی خواهند بود که آسیب یا تحریک ریشه عصبی حسی منشأ درد باشد.

علل درد کمر

(جدول ۳-۲۲)

1- denervation: از میان رفتن عصب

2- proinflammatory cytokines



شکل ۲۲-۴ رادیکولوپاتی L5 در سمت چپ. A.
تصویر سائیتال T2-weighted در سمت چپ نشانگر فتق دیسک در سطح L4-5 است. B. تصویر محوری T1-weighted نشانگر فتق پیرامرکزی (پاراسانترال) دیسک همراه با جایجایی کیسهٔ یکی به سمت داخل و ریشهٔ عصبی L5 چپ به سمت عقب در مفاک خارجی چپ است.

خاص ریشه‌های عصبی، در جدول ۲-۲۲ خلاصه شده‌اند. تشخیص افتراقی شامل طیف وسیعی از بیماری‌های شدید و قابل درمان است، از جمله هماتوم، شکستگی، تومور، یا آبسهٔ اپی‌دورال. تب، درد ثابت غیروابسته به وضعیت بدن، اختلالات اسفنکتری، یا علائم بیماری طناب نخاعی، بیشتر پیشنهادکنندهٔ علتی غیر از بیماری دیسک کمری هستند. فقدان رفلکس‌های مچ پا می‌تواند یک یافتهٔ طبیعی در افراد با سن بیش از ۶۰ سال یا علامتی از رادیکولوپاتی S1 دوطرفه باشد. فقدان رفلکس وتری عمقی یا از بین رفتن کانونی حس ممکن است آسیب یک ریشهٔ عصبی را بازگو نماید، اما باید سایر بخش‌های آسیب‌دیده در طول عصب نیز در نظر گرفته شوند. برای مثال، نبود رفلکس زانو ممکن است از نوروپاتی عصب رانی یا آسیب ریشه عصبی L4 ناشی شود. فقدان حس بر روی پنجهٔ پا و بخش تحتانی و خارجی عضلات ساق پا ممکن است از نوروپاتی عصب پروئال یا سیاتیک خارجی یا آسیب ریشهٔ عصبی L5 ناشی شود. آتروفی عضلانی کانونی ممکن است بازگوکنندهٔ بیماری یک ریشهٔ عصبی، عصب محیطی، سلول شاخ قدامی، یا عدم استفاده [از عضوا] باشد.

جدول ۳-۲۲ علل درد کمر یا گردن

بیماری دیسک کمری
بیماری دژنراتیو ستون مهره
تنگی ستون مهره کمری یا بدون لنگش نوروزنیک
باریک‌شدگی سوراخ بین مهره‌ای یا مفاک خارجی
ترکیب دیسک - استئوفیت
هیپرتروفی فاست یا مفصل چنگکی - مهره‌ای (uncovertebral)
بیرون‌زدگی حاشی دیسک
اسپوندیلوز (استئوآرتریت) و اسپوندیلولیت
عفونت ستون مهره
استئومیلیت مهره
آبسه اپی‌دورال ستون مهره
دیسک چرکی (دیسکیت)
مننژیت
آراکونوئیدیت کمری
نئوپلاسم‌ها - متاستاتیک، هماتولوژیک، تومورهای اولیه استخوانی
شکستگی‌ها
ضربه‌ها/ سقوط/ تصادفات وسایل نقلیه موتوری
شکستگی‌های غیر ضربه‌ای: استئوپوروز، از تشاح نئوپلاسمی، استئومیلیت
آسیب‌های جزئی
پیچ‌خوردگی یا کسیدگی
آسیب سلاقی
بیماری متابولیک ستون مهره
استئوپوروز - هیپرباراتیریوئیدی، بی‌حرکتی
استئواسکلروز (نظیر بیماری بازه)
مادرزادی / تکاملی
اسپوندیلوز
کیفواسکولوز
مهره شکافدار پنهان
طناب نخاعی افسارزده یا گیرافتاده
آرتروز التهابی خودایمن
سایر علل کم‌رصد
درد ارجاعی از بیماری احشا (به عنوان مثال، آنوریسم آئورت شکمی)
وضعیتی
منشأ روان‌بخشی، نمارض، سندرم‌های درد مزمن

آتروفی عضلانی، یا فاسیکولاسیون‌ها) کمتر از تغییرات حسی یا رفلکسی اتفاق می‌افتند. نشانه‌ها و علائم معمولاً یکطرفه‌اند، اما درگیری دوطرفه نیز بر اثر فتق‌های بزرگ مرکزی دیسک اتفاق می‌افتد که چندین ریشهٔ عصبی را تحت فشار قرار می‌دهند یا موجب التهاب ریشه‌های عصبی درون کانال نخاعی می‌شوند. تظاهرات بالینی آسیب‌های

کانال نخاعی (برای نمونه، پس از پونکسیون لومبار در بیماران مبتلا به اختلال انعقادی)، تومورهای فشارنده، یا سایر ضایعات توده‌ای است. گزینه‌های درمانی شامل رفع فشار از طریق جراحی (گاه با فوریت در تلاش برای بازگرداندن یا حفظ کارکرد حرکتی یا اسفنکتری)، یا پرتودرمانی برای تومورهای متاستاتیک (فصل ۱۱۸) هستند.

اختلالات نورولوژیک

تنگی ستون مهره‌ای کمری (LSS)^۵ معرّف باریک‌شدگی کانال نخاعی ناحیه کمری و غالباً بدون علامت است. لنگش نوروزنیک (متشکل از درد کمر و کفل یا ساق پا که با راه رفتن یا ایستادن ایجاد و با نشستن برطرف می‌شود)، نشانه معمول آن است. نشانه‌های مربوط به ساق پاها معمولاً دوطرفه هستند. برخلاف لنگش عروقی، نشانه‌ها اغلب با ایستادن تنها و بدون راه رفتن ایجاد می‌گردند. برخلاف بیماری دیسک کمری، نشانه‌ها معمولاً با نشستن برطرف می‌گردند. بیماران مبتلا به لنگش نوروزنیک چنانچه به یک چرخ دستی خرید تکیه دهند غالباً می‌توانند مسافت بسیار بیشتری را پیاده طی کنند و نیز می‌توانند در حالی که به راحتی نشسته‌اند روی یک دوچرخه ثابت رکاب بزنند. این وضعیت‌های خمیده قطر قدامی - خلفی کانال نخاعی را افزایش و فشار وریدهای درون نخاعی را کاهش می‌دهند، که موجب رفع درد می‌شود. ضعف کانونی، از دست رفتن حس، یا تغییرات رفلکس‌ها در صورتی که باریک‌شدگی (تنگی) سوراخ عصبی و رادیکولوپاتی نیز همراه با تنگی نخاع وجود داشته باشند، ممکن است روی دهند. نقص‌های شدید عصبی، از جمله فلج و بی‌اختیاری ادرار، فقط به ندرت اتفاق می‌افتند.

LSS به خودی خود معمولاً بدن علامت است، و ارتباط میان شدت علائم و درجه تنگی کانال نخاعی متفاوت است. LSS می‌تواند اکتسابی (۷۵٪)، مادرزادی، یا آمیزه‌ای از این دو علت باشد. آشکال مادرزادی (آکندروپلازی، ایدیوپاتیک) با پاپیک‌های کوتاه و ضخیمی مشخص می‌شوند که باعث تنگی هم کانال نخاعی و هم مغاک خارجی می‌شوند. عوامل اکتسابی که ممکن است در تنگی کانال نخاعی دخالت داشته

اسکن MRI یا CT- میلوگرام مهره‌های کمری، جهت اثبات محل و نوع پاتولوژی لازم هستند. MRI ساده نماهایی عالی از آناتومی داخلی ستون مهره و بافت نرم اطراف در اختیار قرار می‌دهد. ضایعات استخوانی مغاک خارجی یا سوراخ بین‌مهره‌ای با بهترین وضوح در CT- میلوگرافی دیده می‌شوند. همبستگی یافته‌های نورورادیولوژیک با نشانه‌ها، بخصوص درد، ساده نیست. پارگی‌های حلقه فیبری یا بیرون‌زدگی‌های دیسک که باعث افزایش کنتراست می‌گردند، به‌طور گسترده‌ای به عنوان علل شایع درد کمر پذیرفته شده‌اند. اما مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از بزرگسالان بدون علامت نیز چنین یافته‌هایی دارند. بیرون‌زدگی بدون علامت دیسک نیز شایع است و با استفاده از ماده حاجب واضح‌تر می‌گردد. به علاوه، در بیماران با فتق شناخته شده دیسک که از طریق طبی یا جراحی تحت درمان قرار گرفته است، پابرجا ماندن فتق ۱۰ سال بعد [از درمان] ارتباطی با پی‌آمد بالینی نداشت. به‌طور خلاصه، یافته‌های MRI مربوط به بیرون‌زدگی دیسک، پارگی حلقه فیبری، یا هیپرتروفی مفاصل فاست، یافته‌های اتفاقی شایعی هستند که نباید براساس وجود آنها به تنهایی تصمیمات درمانی برای بیمار مبتلا به درد کمر اتخاذ نمود.

سندرم دم اسب (CES)^۱ عبارت از آسیب چندین ریشه عصبی کمری - خاجی درون کانال نخاعی در ناحیه دیستال نسبت به پایان طناب نخاعی در L1-2 است. کمر درد، ضعف و بی‌رفلکسی^۲ در ساق پا، بی‌حسی زینی^۳، و از دست رفتن کارکرد مثانه ممکن است روی دهند. این اختلال باید از اختلالات بخش تحتانی طناب نخاعی (سندرم مخروط نخاعی^۴)، میلیت عرضی حاد (فصل ۴۵۶)، و سندرم گیلن‌باره (فصل ۴۶۰) افتراق داده شود. درگیری همزمان مخروط نخاعی و دم اسب می‌تواند روی دهد. CES در بسیاری از موارد ناشی از پارگی دیسک بین‌مهره‌ای در ناحیه کمری - خاجی، شکستگی مهره‌های کمری - خاجی، هماتوم درون

1- cauda equina syn.

2- areflexia

3- saddle a.

4- conus medullaris syn.

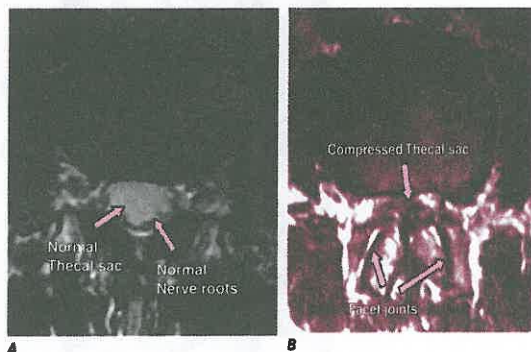
5- lumbar spinal stenosis

سال از انجام جراحی اولیه، تنگی راجعه پیدا می‌کنند؛ نشانه‌های راجعه معمولاً به کاهش فشار ثانویه که به طریق جراحی صورت می‌گیرد، پاسخ می‌دهند.

تنگ‌شدگی سوراخ عصبی همراه با رادیکولوپاتی یک اختلال تخریبی (دژنراتیو) شایع است که در بیشتر موارد ناشی از همان روندی است که موجب تنگی نخاع در ناحیهٔ کمری می‌شوند (شکل‌های ۱-۲۲ و ۶-۲۲)؛ این روندها شامل استئوفیت‌ها، بیرون‌زدگی جانبی دیسک، دیسک - استئوفیت‌های کلسیفیه، هیپرتروفی مفاصل فاست، هیپرتروفی مفصل چنگکی - مهره‌ای^۱ (مهره گردنی)، کوتاهی مادرزادی پایک‌ها، یا (اغالباً) ترکیبی از این روندها است. نئوپلاسم‌ها (اولیه یا متاستاتیک)، شکستگی‌ها، عفونت‌ها (آبسهٔ اپی‌دورال)، یا هماتوم‌ها موارد دیگر را تشکیل می‌دهند. این اختلالات می‌توانند بر اثر تحت فشار قرار دادن استخوان در سوراخ بین‌مهره‌ای یا مفاک خارجی، نشانه‌ها یا علائم یکطرفه در ریشهٔ عصبی ایجاد کنند؛ نشانه‌های مربوطه از رادیکولوپاتی مربوط به دیسک قابل تمایز نیستند، اما درمان بسته به هر اتیولوژی خاص می‌تواند متفاوت باشد. تاریخچه و معاینهٔ عصبی به تنهایی نمی‌توانند این احتمالات را از هم متمایز کنند، و یک روش تصویربرداری از اعصاب نخاعی (CT یا MRI) جهت تشخیص علت آناتومیک مورد نیاز است. یافته‌های عصبی حاصل از معاینه و EMG می‌توانند نظر رادیولوژیست را به اعصاب یا ساختارهای ریشه‌ای خاصی معطوف کنند که در تصاویر محوری (axial) به بهترین نحو آشکار می‌شوند. در هیپرتروفی مفاصل فاست فورامینوتومی^۲ از طریق جراحی در ۹۰-۸۰٪ بیماران موجب برطرف‌شدن طولانی‌مدت درد ساق پا و کمر می‌شود. تأثیر بلوک مفصل فاست با جنبهٔ درمانی جهت [رفع] درد مورد اختلاف نظر است. علل طبی رادیکولوپاتی کمری یا گردنی که به بیماری آناتومیک ستون مهره مربوط نمی‌باشد، شامل عفونت‌ها (نظیر هریس زوستر، بیماری لایم)، منتزیت کارسینوماتو، و کشیدگی یا پارگی ریشه‌ای (ترومای شدید) هستند.

اسپوندیلوز و اسپوندیلوئلیستز

اسپوندیلوز^۳ یا بیماری استخوانی مفصلی ستون مهره



شکل ۵-۲۲ تصاویر محوری T2-weighted

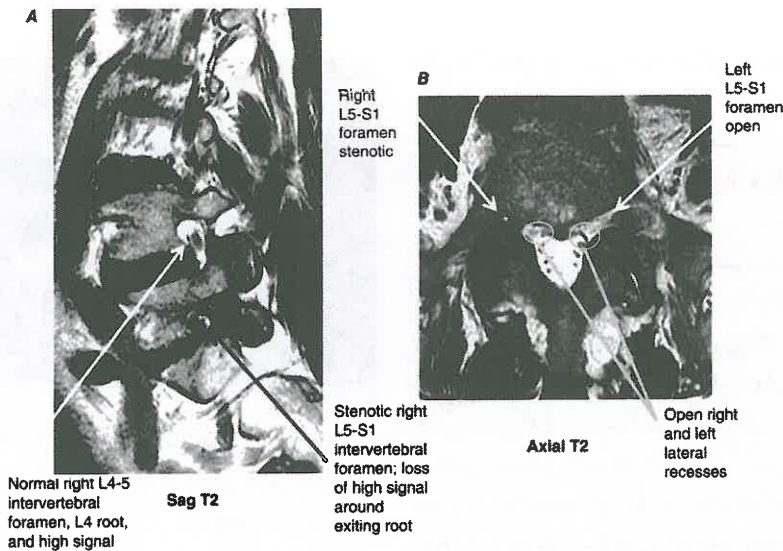
مهره‌های کمری. A. تصویر نشانگر یک کیسهٔ تکی طبیعی درون کانال نخاعی کمری است. کیسهٔ تکی روشن است. ریشه‌های [عصبی] کمری نقاط ریز تیره در قسمت خلفی کیسهٔ تکی در حالتی هستند که بیمار به پشت دراز کشیده است. **B.** کیسهٔ تکی به دلیل تنگی شدید کانال نخاعی کمری، که تا حدی ناشی از هیپرتروفی مفاصل فاست است، به خوبی آشکار نشده است.

باشند شامل بیماری‌های دژنراتیو (اسپوندیلوز، اسپوندیلوئلیستز، اسکولیوز)، ضربه، جراحی ستون مهره‌ها، اختلالات متابولیک یا آندوکراین (لیپوماتوز اپی‌دورال، استئوپوروز، آکرومگالی، استئودیس‌تروفی کلیوی، هیپوپاراتیروئیدیسم) و بیماری هستند. MRI بهترین تصاویر را از آناتومی غیرطبیعی در اختیار قرار می‌دهد (شکل ۵-۲۲). درمان محافظه‌کارانهٔ LSS علامتدار شامل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDها)، استامینوفن، برنامه‌های ورزشی و درمان علامتی دوره‌های درد حاد است. شواهد کافی در حمایت از کاربرد تزریقات اپی‌دورال گلوکوکورتیکوئید وجود ندارند. درمان جراحی زمانی در نظر گرفته می‌شود که درمان طبی به‌طور کامل باعث برطرف‌شدن نشانه‌ها در حدی نشود که بیمار بتواند فعالیت‌های روزانهٔ خود را انجام دهد یا زمانی که علائم عصبی کانونی عمده‌ای وجود داشته باشند. بیشتر بیماران مبتلا به لنگش نوروزنیک که به روش طبی درمان شده‌اند، با گذشت زمان بهبود نمی‌یابند. درمان از طریق جراحی می‌تواند موجب کاهش قابل‌ملاحظه‌ای درد کمر و ساق پا در عرض ۶ هفته شود، و برطرف‌شدن درد دست‌کم ۲ سال دوام می‌آورد. با این حال، تا یک‌چهارم بیماران در همان سطح نخاعی یا سطحی نزدیک آن، بعد از گذشت ۱۰-۷

1- uncovertebral joint

2- foraminotomy

3- spondylosis



شکل ۶-۲۲ رادیکولوپاتی L5 در سمت راست. A. تصویر ساژیتال T2-weighted. سیگنال بالا در اطراف ریشه عصبی خروجی L4 در سوراخ عصبی راست در L4-L5 به صورت طبیعی وجود دارد. این سیگنال بالا در سوراخ L5-S1 راست محو می‌شود که این حالت در سطح سری راست در L5-S1 وجود دارد. **B.** تصویر آگزایل T2-weighted. مفاک خارجی به صورت دوطرفه طبیعی است؛ سوراخ بین مهره‌ای در سمت چپ طبیعی، ولی در سمت راست به شدت تنگ است. علامت ستاره: تنگی شدید سوراخ L5-S1 در سمت راست.

هامسترینگ^۲، آسیب ریشه عصبی (اغلب ریشه L5)، تنگی علامت‌دار نخاع، یا، در موارد شدید، سندرم دم اسب (CES) شود. ممکن است در نزدیکی قطعه‌ای که به سمت جلو «لغزش» پیدا نموده است (غالباً L4 روی L5 یا گاه L5 روی S1)، حساسیت نسبت به لمس وجود داشته باشد. لیستر^۳ (لغزش) موضعی به سمت جلو یا عقب می‌تواند در هر سطح گردنی یا کمری روی دهد و منشأ درد گردن یا کمر باشد. عکس‌های ساده در حالی که گردن یا کمر خم و نیز راست (کشیده) شده است، جابجایی در قطعه غیرطبیعی ستون مهره‌ای را نشان خواهند داد. برای نشانه‌های درد که به روش‌های محافظه‌کارانه (مانند استراحت، فیزیوتراپی) پاسخ نمی‌دهند، و در صورت وجود نقص عصبی پیش‌رونده، دفرمیتی وضعیت قرارگیری [بدن]، لغزش بیش از ۵۰٪، یا اسکولیوز، جراحی در نظر گرفته می‌شود.

معمولاً در سن بالا رخ می‌دهد و به صورت اولیه ستون مهره گردنی و کمری - خاجی را درگیر می‌کند. بیماران عموماً از درد کمری شاکی هستند که حین حرکت تشدید می‌شود و با سفتی (stiffness) همراه بوده و در شرایط غیرفعال بودن بهتر می‌شود. ارتباط بین علائم بالینی و یافته‌های رادیولوژی معمولاً سراسر است نیست. گاهی با وجود درد واضح، یافته‌های عکس رادیولوژی، CT یا MRI اندک است، و گاهی نیز بیماری مشخص دژنراتیو ستون مهره ممکن است در یک بیمار بدون علامت دیده شود. استئوفیت یا ترکیب دیسک - استئوفیت می‌تواند موجب تنگی مرکزی کانال نخاعی، تنگی مفاک خارجی، یا باریک‌شدگی سوراخ‌های عصبی شود.

اسپوندیلولیز^۱ لغزش تنه مهره‌ای، پايک‌ها و فایست‌های مفصلی فوقانی به سمت جلو است، به صورتی که عناصر خلفی در پشت سر آنها می‌شوند. اسپوندیلولیز می‌تواند با اسپوندیلولیز، ناهنجاری‌های مادرزادی، بیماری دژنراتیو ستون مهره‌ها، یا سایر علل ضعف مکانیکی بخش مربوطه (مانند عفونت، پوکی استخوان، تومور، ضربه، جراحی قبلی) همراه باشد. لغزش ممکن است بدون علامت باشد یا باعث درد کمر و سفت و سخت شدن (کشیدگی)

1- spondylolisthesis

۲-hamstring: همسترینگ از تاندون‌هایی که فضای پوبلیته‌آل را از داخل و خارج محدود می‌کنند.

3- listhesis

تئوپلاسماها

درد کمر شایعترین نشانهٔ عصبی در بیماران مبتلا به سرطان سیستمیک و در ۲۰٪ موارد نشانه‌ای است که بیمار با آن رجوع می‌کند. علت آن معمولاً متاستاز به بدنهٔ مهره است، اما می‌تواند ناشی از گسترش سرطان به درون سوراخ بین مهره‌ای (به ویژه در لنفوم)، مننژیت کارسینوماتو، یا متاستاز به طناب نخاعی نیز باشد. کمردرد وابسته به سرطان تمایل دارد ثابت، مبهم (گنگ) و غیرقابل برطرف شدن با استراحت باشد و در شب تشدید گردد. برعکس، دردهای مکانیکی کمر معمولاً با استراحت بهتر می‌شوند. MRI، CT، و CT-میلوگرافی روش‌های انتخابی در موارد مشکوک به متاستاز مهره‌ای هستند. پس از تشخیص یک متاستاز، تصویربرداری از کل ستون مهره‌ای رسوبات دیگری از تومور را در یک سوم بیماران نشان می‌دهد. MRI برای تشخیص بافت‌های نرم ترجیح داده می‌شود، ولی بهتر است از سریعترین روش تصویربرداری در دسترس استفاده شود، زیرا در صورت عدم مداخله ممکن است وضعیت بیمار به سرعت بدتر شود. کمتر از ۵٪ بیمارانی که در زمان تشخیص قدرت حرکت ندارند، دوباره توانایی راه رفتن را به دست می‌آورند؛ بنابراین، تشخیص زودرس اهمیت حیاتی دارد.

درمان متاستاز مهره‌ای به تفصیل در فصل ۱۱۸ مورد بحث قرار گرفته است.

عفونت‌ها / التهاب

استئومیلیت مهره‌ای غالباً توسط استافیلوکوک‌ها ایجاد می‌شود، اما سایر باکتری‌ها یا سل (بیماری Pott) نیز ممکن است مسئول باشند. منبع اولیهٔ عفونت معمولاً دستگاه ادراری، پوست یا ریه است. استفاده از داروهای درون وریدی یک عامل خطرزای به‌خوبی شناخته شده است. هر زمان که استئومیلیت چرکزا (پیوژن) یافت شود، احتمال آندوکاردیت باکتریایی باید مدنظر باشد. درد کمر که با استراحت برطرف نمی‌شود، وجود حساسیت نسبت به لمس بر روی قطعهٔ درگیر ستون مهره‌ای، و افزایش ESR، شایعترین یافته‌ها در استئومیلیت مهره‌ای هستند. تب یا افزایش تعداد سلول‌های سفید خون در تعداد اندکی از بیماران دیده می‌شوند. MRI و CT برای تشخیص زودرس استئومیلیت حساس و اختصاصی هستند؛ ممکن است اسکن CT در موارد فوریت‌دار راحت‌تر در دسترس باشد و در برخی بیماران که

درد کمر شدید دارند، بهتر تحمل شود. دیسک بین مهره‌ای نیز می‌تواند توسط عفونت (دیسکیت) و بسیار به ندرت توسط تومور مبتلا شود.

آبسهٔ نخاعی اپی‌دورال (فصل ۴۵۶) با درد کمر (با حرکت یا لمس تشدید می‌شود)، تب، رادیکولوپاتی، یا علائم تحت فشار قرارگیری طناب نخاعی تظاهر می‌یابد. پیدایش تحت حاد دو یا چند تا از این یافته‌ها باید شک به آبسهٔ نخاعی اپی‌دورال را افزایش دهد. آبسه ممکن است به چندین سطح نخاعی راه پیدا نماید و توسط MRI ستون مهره‌ای به بهترین نحو نشان داده می‌شود.

آراکنوئیدیت چسبندهٔ کمری همراه با رادیکولوپاتی، ناشی از فیبروز به دنبال التهاب درون فضای زیرعنکبوتیه است. فیبروز موجب پیدایش چسبندگی^۱ در ریشهٔ عصبی می‌شود، که درد کمر و ساق پا همراه با تغییراتی در حرکت، حس یا رفلکس‌ها ایجاد می‌کند. علل آراکنوئیدیت عبارت‌اند از اعمال جراحی متعدد در ناحیهٔ کمری، عفونت‌های مزمن مهره‌ای (به ویژه سل در کشورهای در حال توسعه)، آسیب طناب نخاعی، خونریزی درون تکی^۲، میلوگرافی (نادار)، تزریق درون تکی (گلوکوکورتیکوئیدها، بی‌حس‌کننده‌ها، یا سایر داروها)، و اجسام خارجی. MRI نشانگر ریشه‌های عصبی به هم کپه شده (clumped) یا حفره حفره شدن^۳ مایع مغزی - نخاعی درون کیسهٔ تکی می‌باشد. به هم کپه شدن ریشه‌های عصبی ممکن است در پلی‌نوروپاتی میلین‌زدا یا ارتشاح تنوپلاسمی نیز یافت شود. درمان غالباً رضایت‌بخش نیست. لیز چسبندگی‌ها از طریق جراحی میکروسکوپی، ریزوتومی خلفی^۴، گانگلیونکتومی ریشهٔ خلفی، و تزریق اپی‌دورال گلوکوکورتیکوئیدها به کار گرفته شده است، ولی با پی‌آمدهای نامطلوبی همراه بوده است. تحریک ستون خلفی جهت رفع درد نتایج متغیری به بار آورده است.

تصویریه

بیماری که از درد کمر و ناتوانی در حرکت دادن پاها شکایت می‌نماید، ممکن است شکستگی یا دررفتگی ستون مهره‌ها داشته باشد، و اگر شکستگی بالاتر از L1 باشد، ممکن است باعث فشار بر روی طناب نخاعی شود. باید جهت اجتناب از

1- adhesion
3- loculations

2- intrathecal h.
4- dorsal rhizotomy

آسیب بیشتر به طناب نخاعی یا ریشه‌های عصبی مراقبت صورت گیرد (از طریق بی‌حرکت نگاه داشتن کمر بسته به نتایج رادیوگرافی). شکستگی‌های مهره‌ای که معمولاً در غیاب تروما (ضربه) رخ می‌دهند در ارتباط با استئوپوروز، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، استئومیلیت، یا ارتشاح نتوپلاسمی هستند.

پیچ خوردگی^۱ و کشیدگی^۲
عناوین پیچ‌خوردگی و کشیدگی کمر یا اسپاسم عضلانی با واسطه فشار مکانیکی^۳، برای آسیب‌های مختصر و خودمحدودشونده‌ای به کار می‌روند که بر اثر بلندنمودن اجسام سنگین، سقوط، یا یک کاهش شتاب ناگهانی مثل آنچه که در تصادف اتومبیل اتفاق می‌افتد، به وجود می‌آیند. این عناوین آزادانه مورد استفاده قرار می‌گیرند و یک ضایعه آناتومیک خاص را به روشنی توصیف نمی‌نمایند. درد معمولاً به کمر محدود است و به گفل‌ها یا ساق پاها تیر نمی‌کشد. بیماران مبتلا به اسپاسم عضلات پاراسپینال اغلب وضعیت‌های بدنی نامعمولی به خود می‌گیرند.

شکستگی مهره بر اثر ضربه
اغلب شکستگی‌های ناشی از ضربه در اجسام مهره‌های کمری، از آسیب‌هایی منشأ می‌گیرند که باعث گواهی شکل شدن بخش قدامی جسم مهره یا فشردگی آن می‌گردند. با ضربه شدید، بیمار ممکن است متحمل شکستگی - دررفتگی یا یک شکستگی «انفجاری^۴» شود که جسم مهره‌ای و عناصر خلفی مهره را درگیر می‌نماید. شکستگی‌های ضربه‌ای مهره، بر اثر سقوط از یک ارتفاع، کاهش ناگهانی شتاب بر اثر تصادف اتومبیل، یا آسیب مستقیم ایجاد می‌شوند. اختلال عصبی شایع است، و درمان زودرس به طریق جراحی ضرورت دارد. در قربانیان ضربه غیر نافذ^۵، CT اسکن سینه، شکم یا لگن می‌تواند جهت تشخیص شکستگی‌های مهره‌ای مربوطه به کار رود.

علل متابولیک

استئوپوروز و استئواسکلروز
بی‌حرکتی یا اختلالات زمینه‌ای مانند استئومالاسی، فرارسیدن یائسگی، بیماری کلیوی، هیپوپاراتیروئیدی، هیپرتیروئیدی، میلوم مولتیل، کارسینوم متاستاتیک یا مصرف گلوکوکورتیکوئید

می‌توانند استئوپوروز را تسریع و جسم مهره را ضعیف کنند، که موجب شکستگی‌های ناشی از تحت فشار قرارگیری^۶ (فشردگی) و درد می‌شود. تا دوسوم شکستگی‌های ناشی از فشردگی که در کلیشه‌های رادیولوژی دیده می‌شوند، بدون علامت هستند. شایع‌ترین علت شکستگی‌های غیرضربه‌ای جسم مهره، استئوپوروز دوران یائسگی یا ناشی از پیری است (فصل ۴۲۵). خطر یک شکستگی دیگر مهره‌ای در عرض ۱ سال پس از نخستین شکستگی مهره ۲۰٪ است. وجود تب، کاهش وزن، شکستگی در سطحی بالاتر از T4، یا سایر اختلالاتی که در بالا توصیف شدند، باید شک به علتی غیر از استئوپوروز ناشی از پیری را برانگیزد. ممکن است تنها تظاهر یک شکستگی ناشی از فشردگی، درد لوکالیزه^۷ کمر یا درد رادیکولار باشد که با حرکت تشدید و غالباً با لمس زائده خاری مهره مبتلا ایجاد می‌شود.

با استامینوفن یا ترکیبی از ایبوپروفن و استامینوفن غالباً می‌توان درد حاد را برطرف کرد. نقش NSAIDها مورد اختلاف نظر است. درد و ناتوانی بیمار هر دو با استفاده از پریس (brace) بهبود می‌یابند. مشخص شده است که داروهای ضد جذب [استخوان]، به ویژه بیسفسفونات‌ها (مانند alendronate)، خطر شکستگی‌های ناشی از استئوپوروز را کاهش می‌دهند و درمان برگزیده جهت پیش‌گیری از شکستگی‌های بیشتر هستند. کمتر از یک‌سوم بیماران با سابقه شکستگی ناشی از فشردگی، برای استئوپوروز تحت درمان مکفی قرار می‌گیرند (با وجود افزایش خطر شکستگی‌های آتی)؛ تعداد بیماران در معرض خطر، ولی بدون سابقه شکستگی، که تحت درمان مکفی قرار می‌گیرند، از این هم کمتر است. نظر به نتایج منفی بررسی‌های کنترل‌شده با روش‌های کاذب^۸ در زمینه ورتبروپلاستی از راه پوست (PVP)^۹ و کیفوپلاستی برای درمان شکستگی‌های استئوپوروتیک ناشی از فشردگی که با درد ناتوان‌کننده همراه‌اند، این روش‌ها به صورت معمول توصیه نمی‌شوند.

استئواسکلروز (افزایش غیرطبیعی چگالی استخوان

1- sprain

2- strain

3- mechanically induced muscle spasm

4- burst fracture

5- blunt trauma

6- compression fractures: شکستگی‌های ناشی از فشردگی

۷-localized: متمرکز

۸-مانند استفاده از دارو-متراجم.

9- percutaneous vertebroplasty

مهره‌ی دوشاخه‌ی پنهان^۲ نقص در بسته شدن خلفی قوس یک یا چندین مهره است، در حالی که منتر و طناب نخاعی طبیعی هستند. یک فرورفتگی یا لیپوم کوچک ممکن است در محل نقص قرار گرفته باشد. اکثر موارد آن بدون علامت هستند و به صورت اتفاقی در حین ارزیابی کمردرد یافت می‌شوند.

سندرم طناب نخاعی گیرافتاده^۳ معمولاً به صورت یک بیماری دم اسبی پیشرونده تظاهر می‌یابد (به زیر توجه شود)، اگرچه میلوپاتی نیز می‌تواند اولین تظاهر آن باشد. بیمار معمولاً جوانی است که از درد ناحیه پرنه یا پری آنال شکایت دارد، که گاه به دنبال ضربات جزئی ایجاد می‌شود. مطالعات MRI نشان‌دهنده یک مخروط [نخاعی] پایین قرار گرفته (زیر L₁ و L₂) و یک رشته انتهایی^۴ کوتاه و ضخیم هستند.

درد ارجاعی از بیماری احشائی

بیماری‌های لگن، شکم یا قفسه سینه، ممکن است باعث ایجاد درد ارجاعی در بخش خلفی قطعه‌ای از نخاع شوند که عضو بیمار را عصب‌دهی می‌نماید. گاه ممکن است درد کمربند و تنها علامت باشد. عموماً بیماری‌های قسمت فوقانی شکم درد را به نواحی سینه‌ای تحتانی یا کمری فوقانی (مهره هشتم سینه‌ای تا اولین و دومین مهره کمری)، بیماری‌های قسمت تحتانی شکم آن را به ناحیه کمری میانی (مهره کمری دوم تا چهارم)، و بیماری‌های لگن آن را به ناحیه خاجی ارجاع می‌دهند. علامت‌های موضعی (درد هنگام لمس ستون مهره‌ای، اسپاسم عضلات پاراسپینال) وجود ندارند، و حرکات معمول ستون مهره‌ای دردناک نیستند یا درد مختصری ایجاد می‌کنند.

درد بخش سینه‌ای تحتانی یا کمر در بیماری شکمی

تومور بخش خلفی دیواره معده یا دوازدهم، نوعاً درد اپیگاستر ایجاد می‌نماید (فصول ۱۰۹ و ۳۴۸)، اما در صورت گسترش خلف صفاقی، ممکن است درد در خط میانی کمر یا ناحیه پاراسپینال (اطراف مهره‌ای) ایجاد گردد. غذاهای چرب بیشتر احتمال دارد باعث ایجاد درد کمر در زمینه بیماری‌های دستگاه صفراوی شوند. بیماری‌های

اغلب ناشی از بیماری پاژه به سادگی در بررسی‌های معمول رادیوگرافیک قابل تشخیص است و گاه می‌تواند منشأ درد کمر باشد. این اختلال ممکن است با افزایش منفرد فسفاتاز قلیایی در فرد مسنی همراه باشد که از سایر جهات سالم است. ممکن است تحت فشاربودن طناب نخاعی یا ریشه عصبی، از تهاجم استخوانی حاصل شود. بیماری پاژه نباید علت درد کمر بیمار پنداشته شود، مگر آن که سایر علل رد شده باشند (برای بحث کامل‌تر درباره این اختلالات استخوانی، فصول ۴۲۴، ۴۲۵ و ۴۲۶ ملاحظه شوند).

آرتريت التهابی خودایمن

بیماری التهابی خودایمن در ستون مهره می‌تواند به صورت شروع تدریجی درد کمر، باسن یا گردن تظاهر یابد. مثال‌های آن شامل آرتريت روماتوئید (فصل ۳۸۰)، اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتريت واکنشی، آرتريت پسوریاتیک، یا بیماری التهابی روده (فصل ۳۸۴) هستند.

ناهنجاری‌های مادرزادی ستون مهره کمری

اسپوندیلولیز یک نقص استخوانی ستون مهره در پارس اینترآرتیکولاریس^۱ مهره (قطعه‌ای نزدیک محل اتصال پایک به تیغه) است؛ علت آن معمولاً یک شکستگی کوچک ناشی از فشار (استرس) در قطعه‌ای است که به طور مادرزادی غیرطبیعی است. این بیماری در ۶٪ جوانان رخ می‌دهد. این عارضه (که معمولاً دوطرفه است)، به بهترین نحو توسط رادیوگرافی ساده، سی‌تی‌اسکن، یا اسکن استخوانی آشکار می‌شود و معمولاً بدون علامت است. علایم ممکن است در شرایط یک آسیب منفرد، آسیب‌های کوچک مکرر یا حین جهش رشدی بروز یابند. اسپوندیلولیز شایع‌ترین علت کمردرد مداوم در افراد جوان بوده و معمولاً با فعالیت‌های ورزشی مرتبط است.

اسکولیوز عبارت است از انحنای غیرطبیعی سطح کورونال (لاترال) ستون مهره. در کیفواسکولیوز یک انحنای قدامی (رو به جلو) نیز در ستون مهره وجود دارد. این انحنای غیرطبیعی ممکن است به صورت مادرزادی در اثر تکامل غیرطبیعی ستون مهره، به صورت اکتسابی در بزرگسالی در اثر بیماری دژنراتیو ستون مهره، یا گاه به صورت پیش‌رونده در اثر بیماری عصبی - عضلانی به وجود آید. این دفرمیتی می‌تواند تا اختلال عملکرد حرکتی یا ریوی پیش رود.

1- pars interarticularis: بخش بین مفصلی

2- spina bifida occulta 3- tethered cord syndrome

4- filum terminale: قسمت انتهایی و نخعی شکل طناب نخاعی که از مخروط انتهایی تا پشت استخوان دنبالچه ادامه دارد.

ارتشاح نئوپلاستیک اعصاب نوعاً ممتد، با شدت پیشرونده و غیرقابل بهبود با استراحت شبانه است. با شیوع کمتر، درمان تومورهای لگن به روش تابش پرتو ممکن است دردی در ناحیهٔ خاجی ایجاد نماید که از نکروز دیررس بافت بر اثر تابش پرتو ناشی می‌شود. درد کمر با انتشار به یک یا هر دو ران، در هفته‌های آخر حاملگی شایع است.

منابع اورولوژیک درد ناحیهٔ کمری - خاجی شامل پروستاتیت مزمن، کارسینوم پروستات با متاستاز به ستون مهره‌ای (فصل ۱۱۵)، و بیماری‌های کلیه و حالب هستند. ضایعات مثانه و بیضه‌ها معمولاً درد کمر ایجاد نمی‌کنند. عفونت، التهاب یا بیماری‌های نئوپلاستیک کلیوی ممکن است باعث درد در ناحیه کمری - خاجی همان سمت شوند؛ ترومبوز شریان یا ورید کلیوی نیز می‌تواند چنین دردی ایجاد کند. انسداد حالب به سبب سنگ کلیوی ممکن است باعث ایجاد درد کمری در ناحیهٔ پاراسپینال شود.

سایر علل درد کمر

درد وضعیتی کمر گروهی از بیمارانی مبتلا به درد غیراختصاصی و مزمن کمر (CLBP)^۱ وجود دارند که با وجود بررسی‌های طاق‌فرسا، نمی‌توان هیچ‌گونه ضایعهٔ آناتومیک خاصی در آنها پیدا نمود. این افراد از درد مبهم و منتشر کمر به دنبال نشستن یا ایستادن طولانی‌مدت شکایت می‌نمایند که با استراحت برطرف می‌شود. ورزش‌هایی که باعث تقویت عضلات پاراسپینال و شکمی می‌گردند، گاه سودمند هستند.

بیماری روانی درد مزمن کمر (CLBP) ممکن است در بیمارانی که در پی دریافت غرامت مالی هستند، در افراد متماضر، یا در آنانی که همزمان اعتیاد به مواد (مخدر) دارند، دیده شود. بسیاری از بیمارانی مبتلا به CLBP سابقه‌ای از ناخوشی روانی (افسردگی، حالات اضطرابی) یا ضربه‌های روانی دوران کودکی (سوءاستفاده جسمی یا جنسی) دارند که نسبت به زمان شروع درد کمر تقدّم دارد. ارزیابی روانی قبل از عمل جراحی، جهت کنار گذاشتن بیمارانی مبتلا به اختلالات واضح روانی (که منادی عدم

پانکراس می‌توانند در سمت راست ستون مهره‌ها یا سمت چپ آن درد کمر ایجاد نمایند. پاتولوژی در ساختمان‌های خلف صفاقی (خونریزی، تومورها، پیلونفریت) می‌تواند درد پاراسپینال، با انتشار به بخش تحتانی شکم، کشاله ران یا بخش قدامی ران‌ها، ایجاد نماید. تودهٔ ناحیهٔ ایلئوپسواس اغلب درد یکطرفهٔ کمری با انتشار به سمت کشاله ران، لب‌های فرج یا بیضه‌ها ایجاد می‌نماید. ظهور ناگهانی درد کمر در بیماری که داروهای ضد انعقاد دریافت می‌کند، پیشنهادکنندهٔ خونریزی خلف صفاقی است.

درد کمری منفرد در برخی از بیمارانی مبتلا به پارگی محدود (مهارشده) آنوریسم آئورت شکمی (AAA) دیده می‌شود. تریاد بالینی کلاسیک درد شکم، شوک و درد کمر، در کمتر از ۲۰٪ بیمارانی اتفاق می‌افتد. بیمار تیپیک در معرض خطر یک مرد مسن سیگاری مبتلا به کمر درد است. غالباً در ابتدا تشخیص از نظر دور می‌ماند، زیرا گاه نشانه‌ها و علائم غیراختصاصی هستند. اشتباهات تشخیصی معمول شامل درد غیراختصاصی کمر، دیورتیکولیت، کولیک کلیوی، عفونت (sepsis) و انفارکتوس میوکارد هستند. در یک معاینهٔ دقیق شکمی، کشف یک تودهٔ ضربان‌دار (که در ۷۵-۵۰٪ بیمارانی وجود دارد)، یک یافتهٔ فیزیکی مهم است. بیمارانی مشکوک به AAA باید از طریق اولتراسون، CT یا MRI مورد ارزیابی قرار گیرند (فصل ۳۰۱).

درد ناحیهٔ خاجی در بیماری‌های ژینکولوژیک یا اورولوژیک

اعضاء لگنی به‌ندرت باعث ایجاد درد کمر می‌شوند، به جز اختلالات ژینکولوژیکی که لیگامان‌های رحمی - خاجی را درگیر می‌نمایند. درد به ناحیهٔ خاجی ارجاع می‌شود. ممکن است آندومتریوز یا سرطان‌های رحم لیگامان‌های رحمی - خاجی را مورد تهاجم قرار دهند. درد همراه با آندومتریوز نوعاً پیش از قاعدگی روی می‌دهد و اغلب ادامه می‌یابد تا این که با درد قاعدگی یکی می‌شود. بدقرارگیری^۱ رحم ممکن است باعث کشیدگی لیگامان رحمی - خاجی (چرخش به سمت عقب، پایین‌افتادگی)^۲، و پرولاپس) یا، به دنبال سرپا ایستادن درازمدت، درد ناحیهٔ خاجی شود.

درد ناشی از قاعدگی ممکن است در ناحیهٔ خاجی احساس شود. این درد که به دشواری لوکالیزه می‌شود^۳ و کرامپی است، می‌تواند به پایین پاها تیر بکشد. درد ناشی از

۱-malposition: قرارگیری در موقعیت نامناسب

2- descensus

۳- یعنی محل دقیق آن را به خوبی نمی‌توان تعیین کرد - مترجم.

4- chronic low back pain

براساس این شواهد، صرفه‌جویی در تصویربرداری از ستون مهره را با هدف کاهش مراقبت‌های غیرضروری در کارزار «انتخاب هوشمندانه» خود در اولویت بالایی قرار داده است. تلاش‌های موفقیت‌آمیزی جهت کاهش تصویربرداری غیرضروری صورت گرفته‌اند، که شامل برنامه آموزشی پزشکان توسط مدیران بالینی، استفاده از سیستم‌های کامپیوتری در تصمیم‌گیری جهت تعیین آزمون‌های تصویربرداری اخیر و جلوگیری از تکرار آنها، و همچنین نیاز به اندیکاسیون ثابت‌شده برای درخواست یک آزمون تصویربرداری هستند. سایر راهبردها شامل بازبینی و ارزیابی بازخوردها در ارتباط با میزان درخواست [تصویربرداری] توسط تک‌تک پزشکان و اندیکاسیون‌های مربوطه و تسهیل دسترسی سریع به فیزیوتراپی برای بیمارانی هستند که به تصویربرداری نیاز ندارند. وقتی نتیجه آزمون‌های تصویربرداری گزارش می‌شود، بهتر است توجه داشته باشیم که برخی از یافته‌های دژنراتیو در افراد طبیعی و بدون درد شایع‌اند. در یک مطالعه مبتنی بر مشاهده، این راهبرد با میزان کمتر تکرار تصویربرداری، درمان با اپیوئید، و ارجاع برای فیزیوتراپی همراه بود.

مجموع شواهد عوارض ناشی از درمان طولانی‌مدت با اپیوئید (شامل دوز بیش از حد، وابستگی، اعتیاد، افتادن‌ها، شکستگی‌ها، خطر حادثه، و سوءکارکرد جنسی)، تلاش جهت کاهش استفاده از آن را در درد مزمن، شامل کمردرد، می‌طلبد (فصل ۱۸). ایمنی با استفاده از یادآورهای خودکار که دوز بالا را نشان می‌دهند، تعویض [شارژ] زودهنگام، یا تجویز هم‌زمان اپیوئید و بنزودیازپین، افزایش می‌یابد. دسترسی بیشتر به درمان‌های جایگزین برای درد مزمن، مانند برنامه‌های ورزشی و درمان شناختی - رفتاری مناسب نیز ممکن است نیاز به تجویز اپیوئید را کاهش دهد.

هزینه بالا، تنوع جغرافیایی گسترده، و افزایش سریع میزان جراحی جوش دادن (fusion) ستون مهره، بررسی دقیق اندیکاسیون‌های مناسب را ایجاب کرده‌اند. برخی از متصדיان بیمه شروع به محدود کردن پوشش بیمه‌ای برای مواردی که بیش از بقیه بحث‌برانگیزند (همانند کمردرد بدون رادیکولوپاتی) کرده‌اند. در نهایت، آموزش بیماران و عموم مردم در مورد خطرات تصویربرداری و درمان اضافی ممکن است ضروری باشد. یک کارزار رسانه‌ای موفق در استرالیا،

موفقیت روش جراحی مهره هستند، صورت می‌گیرد.

نهایتاً (ایدیوپاتیک)

گاه علت کمردرد نامشخص باقی می‌ماند. برخی از بیماران اعمال جراحی متعددی جهت بیماری دیسک انجام داده‌اند اما هنوز درد ثابت و ناتوانی دارند. در صورت وجود درد کمر به تنهایی، عدم وجود علائم عصبی قطعی، یا خفیف بودن برآمدگی دیسک که در CT یا MRI مشخص می‌شود، ممکن است لزوم انجام عمل جراحی اصولاً مورد سؤال واقع شود. استفاده از سیستم امتیازدهی براساس علائم عصبی، عوامل روان‌شناختی، مطالعات فیزیولوژیک، و نتایج تصویربرداری توصیه شده است تا احتمال اعمال جراحی ناموفق به حداقل برسد.

درمان کمردرد

مراقبت بهداشتی برای گروه‌های بیماران مبتلا به کمردرد، از نقطه نظر نظام‌های مراقبت بالینی

فشار فزاینده‌ای برای تأمین هزینه‌های مراقبت بهداشتی وجود دارد، به ویژه زمانی که شواهد دقیقی برای توجیه مراقبت‌های گران‌قیمت وجود ندارند. پزشکان، بیماران، صنعت بیمه و مجریان طرح سلامتی دولت لازم است تا همسو با هم جهت تضمین مراقبت مقرون به صرفه برای بیماران مبتلا به کمردرد عمل کنند.

برآوردها در ایالات متحده نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به کمردرد علی‌رغم افزایش سریع میزان تصویربرداری از ستون مهره، تجویز اپیوئیدها، تزریقات، و جراحی ستون مهره، در سال‌های اخیر محدودیت‌های عملکردی پیش‌رونده‌ای داشته‌اند. این مسئله استفاده انتخابی‌تر از شیوه‌های تشخیصی و درمانی مناسب را ایجاب می‌کند.

تصویربرداری از ستون مهره معمولاً نشان‌دهنده ناهنجاری‌های شک‌برانگیز بالینی است که می‌توانند زنگ خطر را برای پزشکان و بیماران به صدا درآورند و ارزیابی بیشتر و درمان‌های غیرضروری را طلب کنند. کارآزمایی‌های راندومیزه و مطالعات مبنی بر مشاهده هر دو اشاره به "تأثیر آبشاری" تصویربرداری به عنوان دریچه‌ای به سوی سایر مراقبت‌های غیرضروری دارند. کالج پزشکان آمریکا، تا حدی

مدل موفق‌تری را برای این رویکرد فراهم کرده است.

کمردرد حاد (ALBP) بدون رادیکولوپاتی

ALBP به صورت دردی تعریف می‌شود که کمتر از ۳ ماه طول کشیده باشد. می‌توان انتظار داشت که ۸۵٪ از بزرگسالان مبتلا به ALBP بدون همراهی درد پا، به‌طور کامل بهبود یابند. اغلب این بیماران نشانه‌های «مکانیکی» را بروز می‌دهند - دردی که با حرکت تشدید می‌شود و با استراحت برطرف می‌گردد.

ارزیابی اولیه علل جدی پاتولوژی ستون مهره‌ای را که نیاز به مداخله فوری دارند (از جمله عفونت، سرطان و ضربه)، رد می‌نماید. عوامل خطر ساز برای یک علت وخیم ALBP در جدول ۱-۲۲ نشان داده شده‌اند. اگر عوامل خطر ساز وجود نداشته باشند، بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری لازم نیستند. عکس ساده یا CT یا MRI ستون مهره‌ای به‌ندرت در ماه نخست آغاز نشانه‌ها مورد لزوم واقع می‌شود، مگر اینکه شک به شکستگی ستون مهره‌ای وجود داشته باشد.

پیش‌آگهی عموماً عالی است. بسیاری از بیماران به جستجوی مراقبت پزشکی بر نمی‌آیند و خودبه‌خود بهبود می‌یابند. حتی در میان آنانی که در مراکز مراقبت‌های اولیه مورد بررسی و ویزیت قرار می‌گیرند، دوسوم بیماران پس از ۷ هفته بهبود قابل ملاحظه‌ای را گزارش می‌کنند. این بهبود خودبه‌خود می‌تواند پزشکان و پژوهشگران را گمراه کند، به گونه‌ای که آن را به کارایی مداخلات درمانی نسبت دهند (مگر آن که در این زمینه کارآزمایی‌های آینده‌نگر دقیق انجام شوند). بسیاری از درمان‌هایی که در گذشته کاربرد گسترده‌ای داشتند ولی اکنون مشخص شده است که تأثیری ندارند (شامل استراحت در بستر، کشش کمر، و برداشت استخوان دنبالچه)، عمدتاً کنار گذاشته شده‌اند.

پزشکان باید به بیماران اطمینان خاطر دهند که بهبود بسیار محتمل است و به آنان مراقبت از خویش را بیاموزند. آموزش بخش مهمی از درمان است. اگر بیماران درباره پیش‌آگهی، روش‌های درمان، [نحوه] تعدیل و تغییر فعالیت‌ها، و راهبردهای پیش‌گیری از تشدید ناگهانی درد در آینده آموزش ببینند، میزان رضایت آنان و احتمال پی‌گیری بیماری توسط آنان افزایش می‌یابد. در یک مطالعه، بیمارانی که احساس می‌کردند برای نشانه‌هایشان به قدر کافی توجیه

نشده‌اند، آزمون‌های تشخیصی بیشتری درخواست می‌کردند. به‌طور کلی، استراحت در بستر باید ممنوع یا این که به مدت ۱ یا حداکثر ۲ روز جهت رفع نشانه‌های شدید تجویز شود. مطالعات راندومیزه مختلف دلالت بر آن دارند که استراحت در بستر سرعت بهبود را افزایش نمی‌دهد. به‌طور کلی، بهترین توصیه در ارتباط با فعالیت بیمار عبارت از راه رفتن و از سرگیری زودرس فعالیت بدنی طبیعی است، و فقط باید از انجام کارهای دستی (بدنی) پر زحمت و طاقت‌فرسا خودداری شود. محاسن احتمالی به تحرک واداشتن زودرس بیمار برای کمردرد حاد عبارتند از حفظ آمادگی و تناسب قلبی - عروقی، بهبود تغذیه دیسک و غضروف، افزایش قدرت استخوان و عضله، و افزایش سطح آندورفین. ورزش‌های کمری خاص یا ورزش شدید زودرس از خود تأثیری در بهبود کمردرد حاد نشان نداده‌اند، اما برای درد مزمن ممکن است مفید باشند. اعمال گرما با استفاده از بالشتک‌های^۱ حرارتی یا پتوهای گرم گاهی مفید است.

دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد دلالت بر آن دارند که داروهای بدون نسخه مانند استامینوفن و NSAIDها گزینه‌های خط اول برای درمان ALBP هستند. در بیمارانی که از سایر نظرات سالم هستند، یک دوره آزمایشی استامینوفن و به دنبال آن NSAID برای مدت محدود می‌تواند به‌کار گرفته شود. در تئوری، اثرات ضد التهابی NSAIDها جهت سرکوب تغییرات التهابی همراه با بسیاری از علل کمردرد نسبت به استامینوفن برتری دارند، ولی در عمل هیچ‌گونه شاهد بالینی مبنی بر برتری NSAID وجود ندارد. خطر مسمومیت کلیوی و گوارشی NSAIDها، در مبتلایان به بیماری‌های داخلی از پیش موجود (مانند نارسایی کلیوی، سیروز، خونریزی گوارشی قبلی، مصرف ضد انعقادها یا استروئیدها، و نارسایی قلبی) افزایش می‌یابد. شل‌کننده‌های عضلات اسکلتی، مانند سیکلوزپیرین یا متوکاربامول، ممکن است مفید باشند، اما خواب‌آلودگی از اثرات جانبی شایع آنها است. برای برخی از بیماران که کمردرد مانع خواب آنها می‌شود، یک گزینه می‌تواند آن باشد که زمان مصرف شل‌کننده‌های عضلانی فقط به شب‌هنگام محدود شود.

شواهد خوبی وجود ندارند که پشتیبان کاربرد ضد درددهای اپیوئید و ترامادول برای ALBP به عنوان درمان خط اول

تعریف می‌شود و مسئول ۵۰٪ از کل هزینه‌های خرج‌شده جهت درد کمر به حساب می‌آید. عوامل خطرزا شامل چاقی، جنسیت مؤنث، سن بالا، سابقه قبلی درد کمر، محدودیت تحرک ستون مهره‌ای، درد تیرکشنده به یک پا، سطوح بالای فشارهای روانی، میزان کم سلامت [جسمی] بر مبنای ارزیابی خود شخص، فعالیت جسمی کم، مصرف سیگار، عدم رضایت شغلی و درد گسترده (فراگیر) می‌باشند. به طور کلی، همان درمان‌هایی که برای کمردرد حاد توصیه می‌شوند می‌توانند در بیماران مبتلا به کمردرد مزمن سودمند باشند. با این حال، در مورد اخیر فایده درمان با اپیوئیدها یا شل‌کننده‌های عضلانی کمتر مشخص است.

شواهد مربوطه درمان از طریق انجام ورزش را تأیید می‌کنند، که یکی از ارکان درمان کمردرد مزمن است. رژیم‌های کارآمد و مؤثر عموماً شامل ترکیبی از ورزش‌های قدرتی (تقویت‌کننده)، ورزش‌های کششی، و ورزش‌های هوازی به تدریج افزایش یابنده هستند. ایجاد انگیزه در بیمار جهت این کار گاه دشوار و چالش‌برانگیز است، و ورزش زیر نظر یک فرد متخصص (مثلاً، یک فیزیوتراپیست حمایتگر و تشویق‌گر) بهتر است. به طور کلی، ایجاد قدرت تحمل فعالیت [در بیمار] هدف اولیه است، و رفع درد در درجه دوم اهمیت قرار دارد. فعالیت بدنی (ورزش) شدید زیر نظر یک فرد متخصص یا رژیم‌های "کار سنگین"، در برگرداندن برخی از بیماران به سر کار خویش، افزایش مسافتی که بیمار می‌تواند راه برود، و کاهش درد مؤثر بوده‌اند. به علاوه، برخی اشکال یوگا در مطالعات راندومیزه مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و می‌توانند در بیماران علاقه‌مند مفید باشند. فایده طولانی‌مدت دستکاری ستون مهره یا ماساژ برای CLBP اثبات نشده است.

داروهای ویژه کمردرد مزمن شامل استامینوفن، NSAIDها، و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای هستند. بررسی‌های مربوط به مورد آخر نشانگر تأثیر این گروه از داروها حتی در بیمارانی هستند که شواهد افسردگی نزد آنان یافت نمی‌شوند. بررسی‌های مربوطه تأثیر مهارگرهای انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها) در کمردرد را تأیید نکرده‌اند. با این حال، افسردگی در میان بیماران مبتلا به درد مزمن شایع است و باید به گونه‌ای مناسب و مقتضی تحت

باشند. بهتر است این داروها برای بیمارانی کنار گذاشته شوند که نمی‌توانند استامینوفن یا NSAIDها را تحمل کنند یا درد شدید سرکش و مقاوم به درمان دارند. این داروها، همانند شل‌کننده‌های عضلانی، اغلب خواب‌آور هستند؛ بنابراین شاید بهتر است این داروها فقط در شب‌هنگام تجویز شوند. اثرات جانبی مصرف کوتاه‌مدت اپیوئید عبارتند از تهوع، یبوست و خارش؛ خطرات مصرف درازمدت اپیوئید عبارتند از حساسیت بیش از حد نسبت به درد، هیپوگنادیسم، و وابستگی (اعتیاد). سایر خطرات عبارت‌اند از افتادن‌ها، شکستگی‌ها، تصادفات رانندگی، و سفت‌شدگی مدفوع^۱. کارایی بالینی مصرف اپیوئید برای بیش از ۱۶ هفته به اثبات نرسیده است.

شواهدی در حمایت از مصرف گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا تزریقی برای کمردرد حاد بدون رادیکولوپاتی وجود ندارند. به طور مشابه، درمان‌های مورد استفاده در دردهای نوروپاتیک، از جمله گاباپنتین و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، در ALBP کاربرد ندارند.

درمان‌های غیردارویی برای کمردرد حاد عبارتند از دستکاری^۲ مهره‌ها، ورزش، فیزیوتراپی، ماساژ، طب سوزنی، تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست، و اولتراسون. دستکاری مهره‌ها به نظر می‌رسد که تقریباً همتای درمان‌های طبی عادی و مرسوم است و می‌تواند گزینه‌ای مفید در بیمارانی باشد که تمایلی به درمان دارویی ندارند یا نمی‌توانند آن را تحمل کنند. شواهد اندکی در حمایت از کاربرد فیزیوتراپی، ماساژ، طب سوزنی، لیزردرمانی، درمان با اولتراسون، گرست^۳ [طبی]، یا کشش کمری وجود دارند. شواهد بالینی عموماً از انجام ورزش‌های کمری در کمردرد حاد حمایت نمی‌کنند، اگرچه این ورزش‌ها برای درد مزمن اهمیت دارند. شواهد مفیدی در زمینه ارزش به کارگیری یخ یا گرما برای ALBP وجود ندارند؛ بسیاری از بیماران به بهبود موقت نشانه‌های بیماری با استفاده از یخ اشاره می‌کنند، و گرما می‌تواند کاهشی کوتاه‌مدت در درد پس از هفته نخست ایجاد کند. هنگامی که بیماران در گزینش رویکردهای علامتی مورد بررسی مشارکت فعال دارند، اغلب از مراقبت‌های دریافتی رضایت بیشتری حاصل می‌کنند.

کمردرد مزمن (CLBP) بدون رادیکولوپاتی

CLBP به صورت دردی که بیش از ۱۲ هفته طول بکشد

1- fecal impaction

2- manipulation

۳- سینه‌بند

درمان قرار گیرد.

درمان شناختی - رفتاری براساس این واقعیت قرار دارد که عوامل روان شناختی و اجتماعی، و نیز پاتولوژی بدنی، در ایجاد درد مزمن و ناتوانی اهمیت دارند. درمان شناختی - رفتاری شامل تلاش در جهت شناسایی و تغییر نحوه تفکر بیمار درباره درد و ناتوانی اش است. نتیجه یک بازنگری سیستماتیک آن بوده است که تأثیر این درمان ها از تهیه یک گروه شاهد (کنترل) فهرست انتظار برای رفع کوتاه مدت درد بیشتر است؛ با این حال، نتایج درازمدت مربوطه هنوز مشخص نیستند. میزان تأثیر درمان های رفتاری می تواند به اندازه ورزش درمانی باشد.

کمردرد شایع ترین دلیل برای درخواست درمان های تکمیلی و جایگزین است. متداول ترین این درمان ها برای کمردرد عبارتند از دستکاری مهره ها، طب سوزنی، و ماساژ. نقش بیشتر رویکردهای دارویی تکمیلی و جایگزین همچنان نامشخص است. پس خورد زیستی^۱ مورد بررسی دقیق قرار نگرفته است. شواهد متقاعدکننده ای دال بر تأثیر دستکاری ستون مهره یا تحریک الکتریکی عصبی از راه پوست (TENS) در درمان CLBP وجود ندارد. بررسی های دقیق اخیر درباره طب سوزنی دلالت بر آن دارند که طب سوزنی حقیقی مزیتی بر طب سوزنی ساختگی^۲ ندارد، اما هر دوی آنها از مراقبت معمول و روزمره بهترند. معلوم نیست که این امر کاملاً ناشی از اثرات دارونما^۳ است یا تحریک حاصل از حتی طب سوزنی ساختگی. برخی از بررسی ها درباره ماساژ درمانی نویدبخش بوده اند، اما این روش کمتر از دستکاری [مهره ها] یا طب سوزنی مورد بررسی دقیق قرار گرفته است.

تزریقات مختلف، شامل تزریقات اپی دورال گلوکوکورتیکوئیدها، تزریق درون مفاصل فاست، و تزریق درون نقاط ماشه ای^۴، برای درمان کمردرد مزمن مورد استفاده قرار گرفته اند. با این حال، در غیاب رادیکولوپاتی، شواهدی مبنی بر تأثیر این رویکردها وجود ندارد.

بررسی های تزریقی گاه با اهداف تشخیصی مورد استفاده قرار می گیرند تا به تعیین منشأ آناتومیک کمردرد کمک کنند. استفاده از دیسکوگرافی برای ایجاد شواهد این که یک دیسک خاص منشأ ایجاد درد است توصیه نمی شود. رفع درد پس از تزریق گلوکوکورتیکوئید درون یک مفصل فاست دلیلی بر آن است که مفصل فاست منشأ درد است. با این

حال، این احتمال که واکنش به تزریق یک اثر دارونما یا ناشی از جذب سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها است، به دشواری قابل رد است.

گروه دیگر مداخلات درمانی برای کمردرد مزمن شامل درمان های الکتریکی - گرمایی^۵ و امواج رادیویی هستند. درمان درون دیسکی با استفاده از هر دو نوع انرژی جهت انعقاد گرمایی (حرارتی) و تخریب اعصاب در دیسک بین مهره های مطرح شده است؛ در این روش کاتترها یا الکترودهایی به کار می روند که به همین منظور طراحی شده اند. شواهد اخیر از این درمان های درون دیسکی حمایت نمی کند.

قطع عصب (عصب زدایی) با استفاده از امواج رادیویی^۶ گاه برای تخریب اعصابی که گمان می رود واسطه درد هستند به کار می رود، و این تکنیک برای درد مفصل فاست (که در آن عصب هدف شعبه مدیال شاخه^۷ خلفی اولیه است)، کمردردی که گمان می رود ناشی از دیسک بین مهره های است (شاخه رابط)، و کمردرد رادیکولار (عقددهای ریشه خلفی)، به کار رفته است. تعدادی از مطالعات محدود در این باره به نتایج متناقضی برای درد مفصل فاست و درد ناشی از دیسک دست یافته اند. براساس یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به درد مزمن رادیکولار، تفاوتی میان قطع عصب با استفاده از امواج رادیویی در عقددهای ریشه خلفی و درمان ساختگی (کاذب) وجود ندارد. این مداخلات درمانی به طور کافی در جزئیات مورد مطالعه قرار نگرفته اند لذا نمی توان نتیجه گیری مناسبی در مورد ارزش آن ها در CLBP انجام داد.

مداخله جراحی برای کمردرد مزمن در غیاب رادیکولوپاتی در تعداد اندکی از مطالعات راندومیزه، که همگی در اروپا انجام شده اند، مورد ارزیابی قرار گرفته است. هر یک از این مطالعات شامل بیمارانی می شد که دارای کمردرد و یک دیسک مضمحل (دزرنه) اما فاقد درد سیاتیک بودند. سه تا از چهار مطالعه مربوطه به این نتیجه رسیدند که روش جراحی جوش دادن مهره های کمری مؤثرتر از روش کاملاً منسجم و سازمان یافته نوتوانی (بازپروری) دقیق و شدید همراه با درمان شناختی - رفتاری نیست. مطالعه چهارم

1- biofeedback

۲- دروغین، کاذب، ظاهری

3- placebo

4- trigger point: نقطه آغازگر [درد]

5- electrothermal therapy

6- radiofrequency denervation

7- ramus

تزیق، TENS، حفاظ‌های^۳ کمرب، کشش، قطع عصب در مفصل فایست با امواج رادیویی، درمان الکتریکی - گرمایی درون‌دیسکی، یا انعقاد حرارتی درون‌دیسکی با استفاده از امواج رادیویی را توصیه می‌کنند. دستورالعمل‌های مربوط به "کالچ پزشکان آمریکا" و "انجمن درد آمریکا" نیز این درمان‌ها را توصیه نمی‌کنند. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که ورزش درمانی و درمان افسردگی کمتر از حد لازم مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کمردرد همراه با رادیکولوپاتی

یک علت شایع کمردرد همراه با رادیکولوپاتی فتق دیسک همراه با گیرکردن (وارد آمدن فشار بر) ریشه عصبی است که موجب کمردردی می‌شود که رو به پایین به ساق پا تیر می‌کشد. واژه سیاتیک زمانی استفاده می‌شود که درد پا از پشت به محدوده توزیع عصبی سیاتیک یا L5/S1 کشیده می‌شود. پیش‌آگهی کمردرد حاد و درد پا به علت فتق دیسک (درد سیاتیک) عموماً مطلوب است، و بیشتر بیماران در عرض چند ماه بهبود قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند. تصویربرداری‌های متوالی نشانگر پسرقت خود به خود بخش فتق یافته دیسک در دوسوم بیماران در عرض ۶ ماه هستند. با وجود این، گزینه‌های درمانی مختلف مهمی برای بهبود نشانه‌های بیماری همزمان با بروز این روند طبیعی بهبود وجود دارند.

از سرگیری فعالیت طبیعی توصیه می‌شود. شواهد حاصل از مطالعات راندومیزه دلالت بر آن دارند که استراحت در بستر برای درمان درد سیاتیک و نیز کمردرد خالص و منفرد مؤثر نیست. استامینوفن و NSAIDها برای رفع درد مناسب هستند، اگرچه درد شدید ممکن است به دوره‌های کوتاهی از ضد دردهای اپیوئید نیاز داشته باشد.

تزیق اپی-دورال گلوکوکورتیکوئیدها در رفع گذرای نشانه‌ها در درد سیاتیک ناشی از فتق دیسک نقش دارد. با این حال، به نظر نمی‌رسد که روش فوق جهت کاهش میزان مداخلات جراحی بعدی فایده‌ای داشته باشد. بلوک ریشه عصبی با اهداف تشخیصی تأیید و توصیه شده است تا مشخص شود درد از یک ریشه عصبی خاص منشأ می‌گیرد یا خیر. با این حال، در این روش بهبودی می‌تواند حتی هنگامی

دریافت که روش جراحی جوش دادن نسبت به "مراقبت معمول" تصادفی و بی‌برنامه (که به نظر می‌رسد تأثیر آن کمتر از روش نوتوانی منسجم و سازمان‌یافته در سایر مطالعات است)، مزایایی در بر دارد. با در نظر گرفتن شواهد متناقض، موارد لزوم جراحی برای کمردرد مزمن منفرد و خالص همچنان مورد اختلاف نظر هستند. براساس دستورالعمل‌های آمریکایی و انگلیسی هر دو، بیمارانی که یک برنامه درمانی غیرجراحی بهینه (شامل درمان ترکیبی فیزیکی و روان‌شناختی) را تکمیل کرده‌اند و مبتلا به کمردرد شدید پابرجایی هستند که به خاطر آن جراحی را مدنظر دارند، باید جهت مشاوره درباره جوش دادن مهره‌ها [به متخصص] ارجاع شوند.

جراحی تعویض دیسک کمرب با دیسک مصنوعی توسط سازمان غذا و خواروبار ایالات متحده (FDA) در مورد بیماران بدون عارضه مورد تأیید قرار گرفته و نیازمند یک جراحی یک مرحله‌ای در سطوح L2 تا S1 است. این دیسک‌ها عموماً به صورت صفحاتی فلزی طراحی شده‌اند که یک بالشتک از جنس پلی‌اتیلن در میان آنها قرار داده شده است. مطالعاتی که منجر به پذیرش و تأیید این وسایل شدند آنها را با روش جوش دادن مهره‌ها مقایسه کردند، و به این نتیجه رسیدند که تأثیر دیسک‌های مصنوعی "کمتر" از روش اخیر نیست. به نظر می‌رسد که احتمال پیدایش عوارض وخیم با دیسک‌های مصنوعی تا حدی بیشتر باشد. به کارگیری این درمان در کمردرد مزمن همچنان مورد اختلاف نظر است.

برنامه‌های نوتوانی چندنظامی^۲ شدید شامل مراقبت روزمره یا مکرر مشتمل بر فیزیوتراپی، ورزش، درمان شناختی - رفتاری، ارزیابی محل کار، و سایر مداخلات هستند. در بیمارانی که به سایر درمان‌ها پاسخ نده‌اند، به نظر می‌رسد که این برنامه‌ها فوایدی در بر داشته باشند. بازنگری‌های سیستماتیک در این زمینه نشانگر آنند که شواهد مربوطه محدود و اثرات این روش‌ها در حد متوسط هستند.

برخی پژوهشگران اظهار نگرانی کرده‌اند که کمردرد مزمن غالباً ممکن است بیش از حد لازم تحت درمان قرار گیرد. برای کمردرد مزمن بدون رادیکولوپاتی، دستورالعمل‌های جدید انگلیسی به صراحت عدم استفاده از مهارگرهای انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIها)، هر نوع

1- Food and Drug Administration

2- multidisciplinary

۳- تکیه گاه‌ها

باشد که بی‌ثباتی (ناپایداری) شدید مهره‌ای (یعنی اسپوندیلولیتیز دژنراتیو) وجود داشته باشد. هزینه‌های مربوط به جوش دادن فضای بین مهره‌های کمری در سالیان اخیراً به شدت افزایش یافته‌اند. مطالعات راندومیزه آینده‌نگر وسیعی وجود ندارند که روش جوش دادن را با سایر انواع مداخله جراحی مقایسه کنند. در یک مطالعه، بیمارانی که با وجود برداشت آغازین و اولیه دیسک مبتلا به کمردرد مداوم بودند، با جوش دادن مهره‌ها نتیجه‌ای بهتر از یک رژیم محافظه کارانه مداخله شناختی و ورزش نگرفتند. دیسک‌های مصنوعی در دهه گذشته در اروپا مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ کاربرد آنها در ایالات متحده همچنان مورد اختلاف نظر است.

درد در گردن و شانه

درد گردن، که معمولاً از بیماری‌های ستون مهره‌ای گردنی و بافت‌های نرم گردن ناشی می‌شود، شایع است. گردن‌دردی که از ستون مهره‌ای گردنی ناشی می‌شود، نوعاً با حرکات تشدید می‌گردد و می‌تواند با حساسیت کانونی نسبت به لمس و محدودیت حرکت همراه باشد. بسیاری از موارد ذکرشده قبلی به عنوان علل کمردرد می‌توانند در بیماری‌های ستون مهره گردنی هم دخیل باشند. متن زیر تفاوت‌های مربوطه را مورد توجه قرار می‌دهد. دردی که از شبکه بازویی، شانه یا اعصاب محیطی منشأ می‌گیرد، با درد ناشی از بیماری ستون مهره‌ای گردنی قابل اشتباه است (جدول ۴-۲۲)، اما شرح حال و معاینه معمولاً یک منشأ دیستال‌تر را برای درد مشخص می‌کنند. ضربه به ستون مهره‌ای گردنی، بیماری دیسک یا اسپوندیلوز همراه با تنگ‌شدگی سوراخ بین مهره‌ای ممکن است بدون علامت یا دردناک باشند و می‌توانند یک میلوپاتی، رادیکولوپاتی، یا هر دو را ایجاد کنند. همان عوامل خطر ساز مربوط به علل وخیم کمردرد قابل انتساب به درد گردن نیز هستند، و افزون بر آن علایم عصبی میلوپاتی (بی‌اختیاری، [وجود] سطح حسی، ساق پای اسپاستیک) نیز می‌توانند وجود داشته باشند. علامت لرمیت^۱ (احساس یک شوک الکتریکی رو به پایین در مهره‌ها با خم کردن گردن)، نشانگر درگیری طناب نخاعی گردن است.

که ریشه عصبی مسئول ایجاد درد نیست، پدید آید. این امر می‌تواند ناشی از اثر دارونما، وجود یک ضایعه مولد درد در ناحیه دیستال [نسبت به ریشه عصبی] در طول عصب محیطی، یا اثرات جذب سیستمیک دارو باشد. کاربرد بلوک ریشه عصبی با اهداف تشخیصی همچنان موضوعی است که مورد اختلاف نظر است.

مداخله جراحی در بیمارانی ضرورت دارد که به دلیل آسیب ریشه عصبی دارای ضعف پیشرونده حرکتی هستند که در معاینه بالینی یا EMG خود را نشان می‌دهد. جراحی فوری برای بیمارانی دارای شواهد سندرم دم اسب یا تحت فشار قرارگیری طناب نخاعی توصیه می‌شود (که عموماً اختلال کارکرد روده یا مثانه، کاهش حس با یک توزیع زینی شکل، وجود یک سطح حسی در تنه، و ضعف یا اسپاستیسیتۀ دوطرفه ساق یا نشانگر آن هستند).

جراحی هم‌چنین گزینه‌ای مهم در بیمارانی است که با وجود درمان بهینه محافظه کارانه مبتلا به درد رادیکولار ناتوان‌کننده هستند. درد سیاتیک شاید شایع‌ترین دلیل توصیه به جراحی ستون مهره‌ها باشد. از آنجا که بیمارانی مبتلا به فتق دیسک و درد سیاتیک عموماً در عرض چند هفته بهبود سریعی را تجربه می‌کنند، بیشتر متخصصین جراحی را توصیه نمی‌کنند مگر آن که بیمار به ۸-۶ هفته درمان بی‌بیشینه‌ی غیرجراحی پاسخ ندهد. مطالعات راندومیزه دلالت بر آن دارند که در بیمارانی بهبودیافته جراحی، در مقایسه با درمان غیرجراحی، موجب رفع سریع‌تر درد می‌شود. با این حال، پس از یک یا دو سال پی‌گیری، به نظر می‌رسد که میزان رفع درد و بهبود کارکرد در بیمارانی مبتلا به درد سیاتیک با یا بدون جراحی تقریباً یکسان باشد. بنابراین، هر دو رویکرد درمانی معقول و منطقی هستند، و انتخاب و نیاز بیمار (به عنوان مثال، بازگشت سریع به کار) نقش مهمی در روند تصمیم‌گیری دارند. برخی از بیمارانی سریع‌ترین روش ممکن رفع درد را طلب می‌کنند و خطرات جراحی را قابل پذیرش می‌دانند. بیمارانی دیگر در حد بیشتری از خطر روی‌گرداندن و نشانه‌های بیماری را بیشتر تحمل می‌کنند، و اگر بدانند که در نهایت احتمال بهبود وجود دارد انتظار کشیدن همراه با مراقبت و مواظبت را برمی‌گزینند.

روش معمول جراحی عبارت از همی‌لامینکتومی ناکامل همراه با برداشت دیسک بیرون‌زده (دیسکتومی) است. جوش دادن قطعات کمری درگیر فقط در صورتی باید مدنظر

جدول ۴-۲۲ رادیکولوپاتی گردنی: ویژگی‌های نورولوژیک			
ریشه‌های عصبی			
گردنی	رفلکس	حسی	حرکتی
یافته‌های معاینه			
توزیع درد			
C5	دوسر	بخش لاترال دلتوئید	روموبیدها* (بارکردن آرنج به سمت عقب در حالی که دست بر روی لگن قرار می‌گیرد) انفراسپیناتوس* (چرخش بازو به سمت خارج با آرنج خمیده در کنار بدن) دلتوئید* (بلندکردن بازوها در طرفین ۳۰ تا ۴۵ درجه از پهلو)
C6	دوسر	شست دسته، انگشتان اشاره	دوسر* (فلکسیون بازو، در حالی که آرنج در حالت سوپیناسیون است)
C7	سه‌سر	بخش پشتی پنجه دست / بخش لاترال ساعد	پروناتور ترپس (چرخش ساعد به سمت داخل)
C8	فلکسورهای انگشتان دست	سطح بالمار انگشت کوچک دست	سه‌سر* (اکستانسیون ساعد، آرنج خمیده) اکستانسورهای مچ و انگشتان دست*
T1	فلکسورهای انگشتان دست	زیر بغل و بخش مدیال بازو	ابدوکتور کوتاه شست (ابدوکتور شست) نخستین بین‌استخوانی دور سال (ابدوکتور انگشت اشاره) ابدوکتور انگشت کوچک (ابدوکتور انگشت کوچک دست)

* این عضلات قسمت عمده عصب‌دهی از این ریشه را دریافت می‌کنند.

ضربه به ستون مهره‌ای گردنی

مربوطه باشد. براساس معیارهای کم‌خطر NEXUS، در بیماران با هوشیاری طبیعی بدون حساسیت نسبت به لمس در خط وسط، مسمومیت^۱، نقایص عصبی، و آسیب‌های دردناک ناتوان‌کننده، احتمال بسیار اندکی وجود دارد که آسیب ضربه‌ای از نظر بالینی واضحی به مهره‌های گردنی وارد شده باشد. براساس پیشنهاد قانون کاندایی مهره C، پس از ضربه به ناحیه گردن اگر بیمار بیش از ۶۵ سال سن یا پارستزی

ضربه‌های وارد بر ستون مهره‌ای گردنی (شکستگی‌ها، نیمه‌دررفتگی‌ها)، طناب نخاعی را در معرض خطر تحت فشار قرار گرفتن قرار می‌دهند. در ۸۷٪ از موارد آسیب‌های طناب نخاعی گردنی، تصادفات وسایل نقلیه موتوری، جرایم خشن یا سقوط به عنوان علت در نظر گرفته می‌شوند (فصل ۴۵۶). بی‌حرکت‌سازی فوری گردن، به منظور به حداقل رساندن آسیب‌های بعدی طناب نخاعی ناشی از حرکت قطعات ناپایدار ستون مهره‌ای گردنی، الزامی است. تصمیم‌گیری جهت تصویربرداری باید براساس ماهیت آسیب

۱- منظور مسمومیت با موادی است که بر هوشیاری و کارکرد مغز تأثیر دارند - مترجم

اندام دارد، یا مکانیسم خطرناکی برای آسیب وارده وجود دارد (مثلاً، تصادف دوچرخه با درخت یا خودروی پارک شده، سقوط از ارتفاع بیش از ۳ پا یا ۵ پله، حادثه هنگام شیرجه زدن)، تصویربرداری باید انجام شود. این راهکارها سودمند هستند ولی باید براساس شرایط فردی تنظیم شوند؛ برای مثال، در بیماران مبتلا به استئوپوروز پیشرفته یا سرطان یا بیماران در حال مصرف گلوکوکورتیکوئید، ممکن است انجام تصویربرداری حتی به دنبال یک ضربه خفیف لازم باشد. CT اسکن روش تشخیصی انتخابی برای شناسایی شکستگی‌های حاد به دنبال ضربه شدید است. رادیوگرافی ساده برای درجات خفیف‌تر ضربه می‌تواند استفاده شود. هنگامی که شک به آسیب دیدگی شرایین مهره‌ای یا طناب نخاعی گردنی بر اثر ضربه وجود داشته باشد، بررسی از طریق MRI همراه با MR - آنژیوگرافی ترجیح داده می‌شود.

آسیب شلاقی^۱ ناشی از خم و راست شدن سریع گردن (معمولاً در تصادفات اتومبیل) است و مکانیسم دقیق آن مشخص نیست. این تشخیص نباید در مورد بیمارانی که شکستگی، فتق دیسک، ضربه به سر، یافته‌های نورولوژیک کانونی، یا تغییر سطح هوشیاری دارند، به کار رود. تا ۵۰٪ بیمارانی که آسیب شلاقی اخیر و حاد را گزارش می‌کنند، ۱ سال بعد درد مداوم گردن دارند. هنگامی که جبران خسارات شخصی ناشی از درد و رنج از سیستم مراقبت بهداشتی استرالیا برداشته شد، چشم‌انداز بهبود پس از گذشت ۱ سال از آسیب شلاقی نیز بهتر شد. تصویربرداری از مهره‌های گردنی به صورت فوری (حاد) مقرون به صرفه نیست، اما برای تشخیص فتق دیسک هنگامی که نشانه‌های بیماری بیش از ۶ هفته پس از وارد آمدن صدمه طول می‌کشند مفید است. نشانه‌های آغازین شدید با یک پی‌آمد (فرجام) طولانی مدت نامطلوب همراه بوده‌اند.

بیماری دیسک گردنی

فتق دیسک مهره‌های تحتانی گردن یک علت شایع درد یا سوزن سوزن شدن گردن، شانه، بازو یا دست است. درد گردن، خشکی، و محدودیت دامنه حرکت گردن بر اثر درد تظاهرات معمول هستند. فتق دیسک گردنی مسئول تقریباً ۲۵٪ رادیکولوپاتی‌های گردنی است. راست کردن و چرخاندن گردن به سمت خارج، سوراخ بین مهره‌ای را تنگ می‌کند و

ممکن است موجب پیدایش مجدد نشانه‌های رادیکولار شود (علامت Spurling). در افراد جوان، تحت فشار قرار گرفتن حاد ریشه عصبی بر اثر پارگی دیسک گردنی، اغلب از ضربه ناشی می‌شود. فتق دیسک گردنی معمولاً در بخش خلفی - خارجی نزدیک مغاک خارجی قرار دارد. الگوهای معمول تغییرات رفلکسی، حسی و حرکتی که با ضایعات ریشه‌های عصبی گردنی خاص همراهند، در جدول ۴-۲۲ خلاصه شده‌اند. با وجود آن که الگوهای کلاسیک بیماری از نظر بالینی سودمندند، اما موارد استثنای زیادی وجود دارند زیرا (۱) تداخل در کارکرد حسی بین ریشه‌های عصبی مجاور وجود دارد، (۲) نشانه‌ها و علائم ممکن است در فقط بخشی از حوزه ریشه عصبی آسیب دیده نمایان باشند، و (۳) محل درد متغیرترین تظاهر بالینی است.

اسپوندیلوز گردنی

استئوآرتروز مهره‌های گردنی می‌تواند دردی ایجاد کند که به پشت سر، شانه‌ها یا بازوها تیر می‌کشد، یا این که ممکن است منشأ سردردهای ناحیه پس سری خلفی باشد (این ناحیه توسط ریشه‌های عصبی C2 تا C4 عصب دهی می‌شود). استئوفیت‌ها، بیرون زدگی‌های دیسک، و هیپرتروفی مفاصل فاست یا چنگکی - مهره‌ای می‌توانند به تنهایی یا با همدیگر یک یا چند ریشه عصبی را در سوراخ‌های بین مهره‌ای تحت فشار قرار دهند؛ این علل در مجموع مسئول ۷۵٪ رادیکولوپاتی‌های گردنی هستند. ریشه‌هایی که بیش از همه مبتلا می‌شوند، C6 و C7 هستند. باریک شدن کانال نخاعی توسط استئوفیت‌ها، استخوانی شدن لیگامان طولی خلفی (OPLL)، یا یک دیسک مرکزی بزرگ، ممکن است طناب نخاعی گردنی را تحت فشار قرار دهند و علائم آمیزه‌هایی از رادیکولوپاتی و میلوپاتی (میلو رادیکولوپاتی) را ایجاد کنند. وقتی همراه با درگیری طناب نخاعی دردی وجود ندارد یا میزان درد مختصر است، تشخیص ممکن است با اسکروز لاترال آمیوتروفیک (فصل ۴۵۲)، اسکروز مولتپل (فصل ۴۵۸)، تومورهای طناب نخاعی، یا سیرنگو میلی (فصل ۴۵۶) اشتباه شود. حتی زمانی که بیمار فقط با نشانه‌ها یا علائم مربوط به پا رجوع می‌کند، باید احتمال وجود اسپوندیلوز گردنی در نظر گرفته شود. MRI روش انتخابی برای تعیین ناهنجاری‌های آناتومیک بافت‌های نرم در منطقه گردن

آسیب وارد به این ساختمان‌ها ممکن است منجر به درد وضعیتی یا درد وابسته به فعالیت (کار) در اطراف شانه و ناحیه فوق ترقوه‌ای (مطابق طبقه‌بندی زیر) گردد.

TOS نوروزنیک حقیقی اختلال نادری است که از تحت فشار قرارگرفتن بخش تحتانی تنه شبکه بازویی یا شاخ‌های شکمی ریشه‌های عصبی C8 یا T1 غالباً توسط یک نوار ناهنجار از بافت (که یک زائده عرضی بلند در C7 را به دنده اول وصل می‌کند)، ناشی می‌شود. درد خفیف است یا وجود ندارد. علائم بیماری شامل ضعف عضلات داخلی^۱ دست و کاهش حس در سطح کف دستی (palmar) انگشت پنجم هستند. رادیوگرافی قدامی - خلفی مهره‌های گردنی نشانگر زائده عرضی بلند C7 است (یک شاخص آناتومیک برای نوار غضروفی ناهنجار)، و EMG و مطالعات هدایت عصبی تشخیص را تأیید می‌نمایند. درمان شامل قطع نوار ناهنجار از طریق جراحی است. ضعف و تحلیل عضلات داخلی دست نوعاً بهبود نمی‌یابد، اما جراحی روند پیشروی مخفیانه ضعف عضلانی را متوقف می‌نماید.

TOS شریانی حاصل تحت فشار قرار گرفتن شریان ساب‌کلاوین توسط یک دنده گردنی است، که باعث گشادشدگی شریان در ناحیه پس از تنگی و در برخی از موارد تشکیل ثانویه لخته می‌گردد. فشار خون در عضو آسیب‌دیده کاهش می‌یابد، و ممکن است علایم آمبولی در دست وجود داشته باشند. علایم عصبی وجود ندارند. اولتراسون می‌تواند به طریق غیرتهاجمی تشخیص را تأیید کند. درمان شامل ترومبولیز یا اقدامات ضد انعقادی (با یا بدون آمبولکتومی) و جراحی جهت خارج کردن دنده گردنی‌ای است که بر روی شریان ساب‌کلاوین فشار وارد می‌کند.

TOS وریدی ناشی از ترومبوز ورید ساب‌کلاوین است که موجب تورم بازو و درد می‌شود. ورید ممکن است توسط یک دنده گردنی یا عضله اسکالین غیرطبیعی تحت فشار قرار گرفته باشد. ونوگرافی آزمون تشخیصی انتخابی است.

TOS نامعین^۵ شامل ۹۵٪ از بیماران مبتلا به TOS است؛ درد مزمن بازو و شانه شدید است و علت آن مشخص نیست. نبود یافته‌های حساس و اختصاصی در معاینه فیزیکی یا نبود شاخص‌های اختصاصی برای این اختلال، موجب

(شامل طناب نخاعی) است، ولی CT ساده برای ارزیابی سیخک‌های استخوانی^۱، باریک‌شدگی سوراخ [بین مهره‌ای]، تنگی مفاک خارجی، یا OPLL کفایت می‌کند. EMG و مطالعات مربوط به هدایت عصبی می‌توانند محل و شدت آسیب ریشه عصبی را مشخص نمایند.

سایر علل درد گردن

آرتروز روماتوئید (RA) (فصل ۳۸۰) مفاصل آپوفیزیال گردنی موجب درد، خشکی و محدودیت حرکت گردن می‌شود. در RA پیشرفته، ممکن است سینوویت مفصل اطلس - آسه (C1-C2؛ شکل ۲-۲۲) موجب آسیب به لیگامان عرضی اطلس شود، که موجب جابجایی اطلس بر روی آسه به سمت جلو می‌گردد (نیمه‌دررفتگی اطلس - آسه). شواهد رادیوگرافیک مربوط به نیمه‌دررفتگی اطلس - آسه، در ۳۰٪ بیماران مبتلا به RA قابل مشاهده‌اند. تعجب‌آور نیست که میزان نیمه‌دررفتگی با شدت بیماری فرساینده همبستگی دارد. وقتی نیمه‌دررفتگی وجود داشته باشد، ارزیابی دقیق عصبی جهت نشان دادن علایم زودرس میلوپاتی اهمیت دارد. گاه بیماران به فشردگی شدید طناب نخاعی مبتلا می‌شوند که منجر به فلج هر چهار اندام، نارسایی تنفسی و مرگ می‌گردد. در صورت وجود میلوپاتی یا ناپایداری مهره‌ها، جراحی باید مدنظر باشد. MRI روش تصویربرداری انتخابی است. اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌تواند باعث درد گردن و در موارد کمتر نیمه‌دررفتگی اطلس - آسه شود؛ برای پیشگیری از تحت فشار قرار گیری طناب نخاعی ممکن است جراحی مورد نیاز باشد.

هریس زوستر حاد، پیش از بروز وزیکول‌ها، موجب درد حاد گردن یا ناحیه پس‌سری خلفی می‌شود. نوپلاس‌های متاستازدهنده به ستون مهره‌ای گردنی، عفونت‌ها (استئومیلیت و آبسه اپی‌دورال)، و بیماری‌های متابولیک استخوان ممکن است موجب درد گردن شوند (همان‌گونه که در بالا در میان علل درد کمر مورد بحث قرار گرفته‌اند). همچنین ممکن است درد گردن ناشی از ارجاع درد از قلب مبتلا به ایسکمی عروق کرونر باشد (سندرم آئزین گردنی).

سندرم‌های مجرای خروجی قفسه سینه

مجرای خروجی قفسه سینه^۲ محتوی دنده اول، ورید و شریان ساب‌کلاوین، شبکه بازویی، ترقوه و قله ریه است.

۱- bony spurs: خار استخوانی

2- thoracic outlet

۳- سندرم مجرای خروجی قفسه سینه

4- intrinsic m.

5- disputed TOS

می‌شود تشخیص نامعین باقی بماند. نقش جراحی در درمان TOS نامعین مورد اختلاف نظر است. درمان درد از طریق روش‌های چندنظامی^۱ یک رهیافت محافظه کارانه است، اگرچه درمان در اغلب موارد موفقیت‌آمیز نیست.

شبکه و اعصاب بازویی

درد ناشی از آسیب شبکه بازویی یا اعصاب محیطی بازو، گاه می‌تواند از درد ارجاعی از مهره‌های گردنی (شامل رادیکولوپاتی گردنی) تقلید کند. ارتشاح نئوپلاستیک بخش تحتانی تنه شبکه بازویی ممکن است باعث درد شانه‌ای یا سوپرااکلاویکولار تیرکشنده به بازو، بی‌حسی انگشتان چهارم و پنجم یا بخش داخلی (مدیال) ساعد، و ضعف عضلات داخلی دست که توسط اعصاب اولنار و مدیان تغذیه می‌شوند، گردد. آسیب دیررس ناشی از پرتوتابی ممکن است یافته‌های مشابهی ایجاد کند، اگرچه درد در موارد کمتری وجود دارد و تقریباً همیشه از شدت کمتری برخوردار است. تومور پانکوست ریه (فصل ۱۰۷) یک علت دیگر است و باید مدنظر باشد، به‌ویژه هنگامی که یک سندرم هورنر وجود دارد. نوروپاتی سوپراسکاپولار ممکن است درد شدید شانه، ضعف (عضلانی)، و تحلیل عضلات سوپراسپیناتوس و انفراسپیناتوس ایجاد کند. نوریت بازویی^۲ حاد اغلب با رادیکولوپاتی اشتباه می‌گردد. این حالت مشتمل است بر شروع حاد درد شدید شانه یا کتف که نوعاً بعد از گذشت چندین روز، با ضعف عضلات پروگزیمال بازو و کمر بند شانه (که توسط بخش فوقانی شبکه بازویی عصب‌دهی می‌شوند)، دنبال می‌گردد. علایم ممکن است به دنبال عفونت، واکنش‌های ایمنی، یا اعمال جراحی جزئی و کوچک ایجاد شوند. عصب توراسیک بلند ممکن است مبتلا باشد؛ درگیری عصب توراسیک بلند موجب ایجاد کتف بالدار^۳ می‌شود. نوریت براکیال (بازویی) نیز می‌تواند به صورت فلج منفرد دیافراگم یا همراه با درگیری سایر اعصاب اندام فوقانی ظهور کند. بهبود عموماً مطلوب است، اما تکمیل آن می‌تواند تا ۳ سال به طول بینجامد.

برخی از موارد سندرم تونل کارپال درد و پارستزی ایجاد می‌نمایند که تا ساعد، بازو و شانه گسترش پیدا می‌کند (مشابه ضایعه ریشه C5 یا C6). ضایعات عصب رادیال یا اولنار می‌توانند به ترتیب رادیکولوپاتی C7 یا C8 را تقلید نمایند. EMG و مطالعات هدایت عصبی می‌توانند به دقت

محل ضایعه را در ریشه‌های عصبی، شبکه بازویی یا اعصاب محیطی مشخص نمایند. جهت بحث بیشتر درباره اختلالات اعصاب محیطی، فصل ۴۵۹ ملاحظه شود.

نشانه

درد مربوط به شانه گاه می‌تواند از درد مهره‌ها تقلید کند. اگر نشانه‌ها و علایم رادیکولوپاتی موجود نباشند، تشخیص افتراقی شامل درد مکانیکی شانه (تاندینیت، بورسیت، پارگی حلقه چرخاننده شانه^۴، جابجایی^۵، کپسولیت چسبنده، و گیرکردن حلقه چرخاننده شانه در زیر آکرومیون) و درد ارجاعی (تحریک زیردیافراگمی، آنژین، تومور پانکوست) است. درد مکانیکی اغلب در هنگام شب بدتر می‌شود، با حساسیت موضعی شانه نسبت به لمس همراه است، و با ابدوکسیون، چرخش به سمت داخل یا اکستانسیون بازو تشدید می‌شود. درد بیماری شانه ممکن است به بازو یا پنجه دست تیر بکشد، اما علایم عصبی موضعی (تغییرات حسی، حرکتی یا رفلکسی) وجود ندارند.

درمان درد گردن بدون رادیکولوپاتی

درمان

شواهد مربوط به درمان درد گردن ناقص‌تر از درد کمر هستند ولی رویکرد به طور قابل ملاحظه‌ای مشابه است. همانند درد کمر، بهبود خودبه‌خود درد حاد گردن طبیعی و متداول است، و هدف معمول درمان عبارت از رفع نشانه‌های بیماری و بازگشت سریع به عملکرد طبیعی در حین پیشرفت روند بهبود بیماری است.

شواهد حامی درمان‌های غیرجراحی برای اختلالات ناشی از آسیب شلاقی عموماً کیفیت ضعیفی دارند و تأثیر درمان‌های متداول برای رفع نشانه‌ها را نه تأیید و نه تکذیب می‌کنند. به حرکت درآوردن (تحریک) آرام و ملایم مهره‌های گردنی همراه با برنامه‌های ورزشی می‌توانند مفیدتر از مراقبت‌های معمول باشند. شواهد بر له یا علیه کاربرد کشش گردنی، گردن‌بندهای طبی، TENS، اولتراسون، دیاترمی، یا ماساژ ناکافی هستند. برخی بیماران بهبودی اندکی در استفاده از گردن‌بند طبی نرم دارند؛ در کل ارزش یا خطر اندکی وجود

1- multidisciplinary

2- brachial neuritis

3- winged scapula

4- rotator cuff

5- dislocation

دارد.

حال، مطالعه راندامیزهای وجود ندارد که تأثیر این درمان‌ها را در مقایسه با سیر طبیعی خود بیماری مسجل کند. گردن‌بند‌های نرم می‌توانند از طریق محدودکردن حرکات خود به خود و رفلکسی (واکنشی) گردن که درد را تشدید می‌کنند، مفید باشند.

همانند رادیکولوپاتی کمری، گلوکوکورتیکوئیدهای اپی‌دورال می‌توانند باعث رفع کوتاه‌مدت نشانه‌ها در رادیکولوپاتی گردنی شوند، اما بررسی دقیقی در این زمینه انجام نشده است. اگر رادیکولوپاتی گردنی ناشی از فشردگی^۲ استخوان بر اثر اسپوندیلوز گردن همراه با تنگ‌شدگی سوراخ [بین‌مهره‌ای] باشد، پی‌گیری دوره‌ای جهت ارزیابی پیشرفت بیماری لزوم دارد و برداشت فشار از طریق جراحی اقدامی معقول و منطقی است.

درمان جراحی می‌تواند موجب بهبود سریع و قابل‌ملاحظه نشانه‌ها شود، اگرچه مشخص نیست که پیامدهای درازمدت آن بهتر از درمان غیرجراحی باشند. موارد لزوم معقول و منطقی جراحی دیسک گردن عبارتند از وجود یک نقص حرکتی رادیکولار پیش‌رونده، دردی که فعالیت‌های بیمار را محدود می‌کند و به درمان محافظه‌کارانه پاسخ نمی‌دهد، یا تحت فشار قرارگیری طناب نخاعی.

درمان‌های جراحی عبارتند از برداشت دیسک گردن از جلو به تنهایی، لامینکتومی همراه با برداشت دیسک، یا برداشت دیسک همراه با جوش‌دادن. خطر رادیکولوپاتی یا میلوپاتی بعدی در قطعات گردنی مجاور مهره‌های جوش داده شده، تقریباً ۳٪ در هر سال و ۲۶٪ در هر دهه است. با وجودی که این خطر در برخی موارد به صورت یک عارضهٔ دیررس جراحی تجلی می‌یابد، ولی ممکن است بازگوکنندهٔ تاریخچه (سیر) طبیعی بیماری دژنراتیو دیسک گردنی نیز باشد.

در بیماران مبتلا به گردن‌درد نامرتب با ضربه، ورزش زیر نظر یک فرد کارآزموده، با یا بدون حرکت دادن (تحرك) بیمار، به نظر می‌رسد که مؤثر باشد. این ورزش‌ها غالباً عبارتند از چرخش‌های شانه و کشیدگی گردن. دربارهٔ کاربرد شل‌کننده‌های عضلانی، ضد دردها و NSAIDها در درد گردن حاد و مزمن نسبت به کم‌درد، شواهد ضعیف‌تر و نامنسجم‌تری وجود دارند.

لیزر درمانی با میزان پایین متمرکز بر مناطق حساسیت نسبت به لمس، نقاط طب سوزنی موضعی، یا شبکه‌ای از نقاط از پیش تعیین شده، رویکردی به درمان درد گردن است که مورد اختلاف نظر قرار دارد. متاآنالیزی که در سال ۲۰۰۹ انجام شد نشان داد که این درمان می‌تواند درد حاد و مزمن گردن هر دو را بیش از درمان ساختگی (کاذب) بهبود بخشد؛ اما، این روش باید با سایر اقدامات درمانی محافظه‌کارانه و ارزان‌تر مقایسه شود.

اگرچه برخی از مطالعات مربوط به جراحی نقش برداشت دیسک از جلو^۱ و جوش‌دادن^۲ را در بیماران مبتلا به درد گردن مورد توجه قرار داده‌اند، اما این مطالعات عموماً به دقت هدایت‌شده نبوده‌اند. یک بازنگری سیستمیک دلالت بر آن داشت که شواهد بالینی معتبری در حمایت از روش جوش‌دادن یا آرتروپلاستی دیسک گردن در بیماران مبتلا به درد گردن بدون رادیکولوپاتی وجود ندارند. همچنین، شواهدی در حمایت از نوروتومی با استفاده از امواج رادیویی یا تزریق درون مفاصل فاست برای درد گردن بدون رادیکولوپاتی وجود ندارند.

درمان درد گردن همراه با رادیکولوپاتی

تاریخچه (سیر) طبیعی درد گردن حتی با وجود رادیکولوپاتی مطلوب است، و بسیاری از بیماران بدون درمان خاصی بهبود می‌یابند. اگرچه مطالعه راندامیزهای دربارهٔ NSAIDها برای درد گردن وجود ندارد، اما یک دوره NSAID، با یا بدون شل‌کننده‌های عضلانی، می‌تواند درمان اولیهٔ مناسب و مقتضی باشد. سایر درمان‌های غیرجراحی غالباً مورد استفاده قرار می‌گیرند، که شامل ضد دردهای اپیوئید، گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی، کشش گردن، و بی‌حرکت‌کردن منطقه با استفاده از یک گردن‌بند سخت یا نرم است. با این

۱۳۷

آمیلوئیدوز

David C. Seldin, John L. Berk

اصول کلی

آمیلوئیدوز اصطلاحی برای گروهی از اختلالات پیچ‌خوردگی

1- anterior diskectomy

2- fusion: منظور جوش‌دادن فضای بین اجسام مهره‌ای است - مترجم.

3- تحت فشار قرارگیری

جدول ۱-۱۳۷ پروتئین های پیش ساز آمیلوئید و سندرم های بالینی آنها			
نام	پیش ساز	سندرم بالینی	محل درگیری بالینی
آمیلوئیدوزهای سیستمیک			
AL	زنجیرهٔ سبک ایمونوگلوبولین ها	اولیه با مرتبط با میلوم ^۱	هر جای بدن
AH	زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلوبولین	واریان نادر اولیه یا مرتبط با میلوم	هر جای بدن
AA	پروتئین A آمیلوئید سرم	نانویه؛ واکنشی ^۲	کلیه، سایر مناطق
A β_2 M	β_2 -میکروگلوبولین	مرتبط با دیالیز خونی	غشای سینوئیدال، استخوان
ATTR	ترانس تی رتین	خانوادگی (جهش یافته)	قلب، اعصاب محیطی و خودمختار
		وابسته به سن (نوع وحشی)	
AApoAI	آپولیپوپروتئین AI	خانوادگی	کبد، کلیه
AApoAII	آپولیپوپروتئین AII	خانوادگی	کلیه
AGel	ژلسولین	خانوادگی	قرنیه، اعصاب جمجمه‌ای، پوست، کلیه
AFib	فیبرینوزن A α	خانوادگی	کلیه
ALys	لیروزیم	خانوادگی	کلیه، کبد
ALECT2	فاکتور شماره ۲ کموتاکتیک لکوسیت	نامشخص	کلیه
آمیلوئیدوزهای لوکالیزه (متمرکز)			
A β	سیستاتین C	بیماری آلزایمر، سندرم داون	CNS
ACys	پروتئین β آمیلوئید	آنزوبانی آمیلوئیدی مغز	CNS، رگ ها
APrP	پروتئین پریون	انسفالوپاتی های اسفنجی شکل	CNS
AIAPP	پلی پپتید آمیلوئیدی جزایر (آمیلین)	مرتبط با دیابت	لوزالمعده
ACal	کلسی تونین	کارسینوم مدولاری تیروئید	تیروئید
AANF	فاکتور ناتریوریک دهلیزی	فیبریلاسیون دهلیزی	دهلیز های قلب
APro	پرولاکتین	آندوکرینوباتی	هیپوفیز
ASgl	سیمنوژلین I (semenogelin)	وابسته به سن؛ یافنه های انقباضی	کیسه های منوی
		انویسی یا بیوپیسی	

۱. رسوبات لوکالیزه AL می توانند در پوست، ملتحمه، مثانه، و درخت نایی - نایزهای پدید آیند.

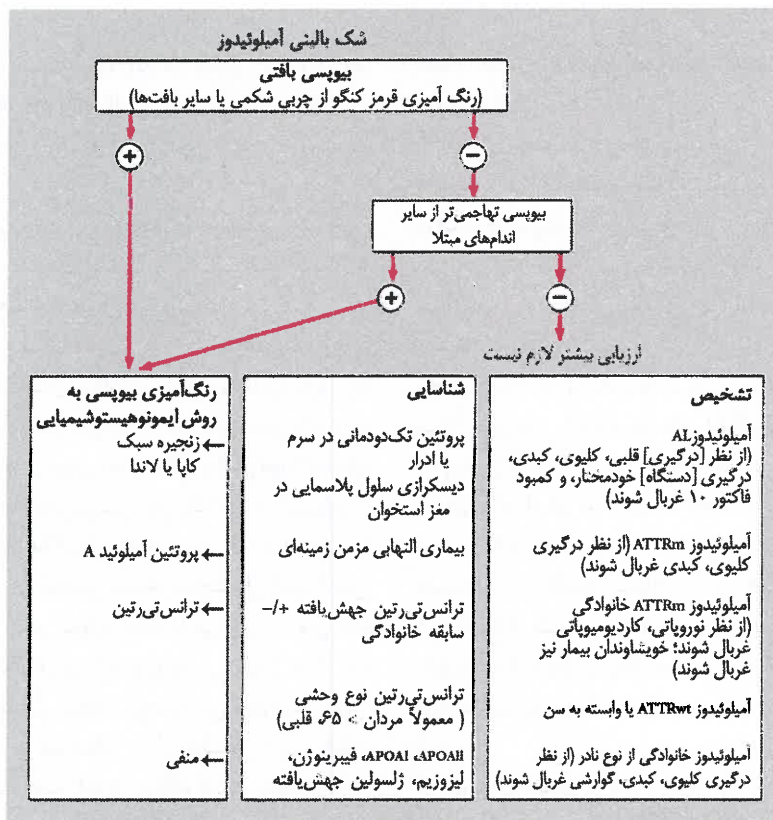
۲. ثانوی به عفونت یا التهاب مزمن یا به یک سندرم تب دوره ای ارثی (مانند تب مدیترانه ای خانوادگی).

آلزایمر) در حال حاضر شناخته شده اند که در آنها اختلال پپیش پروتئین نقش دارد. در آمیلوئیدوز، تجمعات معمولاً خارج سلولی هستند، و زیرواحدهای پروتئین بدیج خورده یک طرح ساختمانی متداول نامتوازی غنی از صفحات تاخوردۀ β پدید می آورند که موجب تشکیل اولیگومرهای پیچیده تر^۲ و سپس فیبریل هایی با ویژگی های رنگ آمیزی منحصر به فرد می شود. واژه آمیلوئید توسط آسیب شناسی

پروتئین است که ناشی از رسوب خارج سلولی فیبریل های پروتئینی پلی مری نامحلول در بافت ها و اندام ها هستند. یک ساختار سلولی مستحکم برای همراهی پروتئین ها در مراحل ساخت و ترشح وجود دارد (جهت اطمینان از حصول شکل فضایی ثالثیه و عملکرد صحیح، و برای حذف پروتئین هایی که اختلال پپیش^۱ دارند). به هر حال، جهش ژنتیکی، فرایند پردازش ناصحیح، و سایر عوامل ممکن است موجب اختلال پپیش شوند، که متعاقب آن از دست رفتن عملکرد طبیعی پروتئین و تجمع داخل - و خارج سلولی آن ایجاد می شود. بسیاری از بیماری ها (از فیبروز کیستیک گرفته تا بیماری

۱- misfolding: بد پیچ خوردگی

۲- دارای آرایش (نظم) بیشتر، قرار گرفته در سلسله مراتب بالاتر



شکل ۱-۱۳۷ الگوریتم ویژه تشخیص آمیلوئیدوز و تعیین نوع آن. شک بالینی؛ موارد ناموجه نفروپاتی، کاردیومیوپاتی، نوروپاتی، آنتروپاتی، آرتروپاتی، و بزرگی زبان. ApoAI = آپولیپوپروتئین AI؛ ApoAII = آپولیپوپروتئین AII؛ GI = دستگاه گوارش.

دومانی^۱ سلول B یا پلاسماسل منشأ می‌گیرد و می‌تواند با میلوم یا لنفوم همراه باشد. AF آمیلوئیدوزهای خانوادگی را در خود جای می‌دهد، که در بیشتر موارد ناشی از جهش‌هایی در ترانس‌تی‌رتین (TTR) (پروتئین ناقل هورمون تیروئید و پروتئین اتصال‌یابنده به رتینول) هستند. آمیلوئید AA از پروتئین آمیلوئید A سرمی (یک واکنش‌گر مرحله‌گر حاد)^۲ (SAA) تشکیل یافته است و در شرایط بیماری‌های عفونی یا التهابی مزمن رخ می‌دهد؛ به این دلیل، این نوع قبلاً آمیلوئیدوز ثانویه نامیده می‌شد. آمیلوئید AB ناشی از بدپیچ‌خوردگی β_2 -میکروگلوبولین است و در افراد مبتلا به بیماری کلیوی پیشرفته (ESRD) طولانی‌مدت رخ می‌دهد که معمولاً سالها تحت دیالیز قرار داشته‌اند. AB شایعترین

به نام رادولف ویرشو در حدود سال ۱۸۵۴ ابداع شد، که تصور می‌کرد این رسوبات در زیر میکروسکوپ شبیه نشاسته هستند.

بیماری‌های آمیلوئیدی با توجه به ماهیت بیوشیمیایی پروتئین در رسوبات فیبریل تعریف و توصیف می‌شوند و رحسب سیستمیک یا متمرکز (لوکالیزه) بودن، اکتسابی یا ارثی بودن، و الگوهای بالینی‌شان مورد طبقه‌بندی قرار می‌گیرند (جدول ۱-۱۳۷). نام‌گذاری مورد پذیرش AX است، که در آن A بر آمیلوئیدوز دلالت دارد و X معزف پروتئین در فیبریل است. این فصل عمدتاً اشکال سیستمیک را مورد توجه قرار می‌دهد. AL آمیلوئید متشکل از زنجیره‌های سبک (LCهای) ایمونوگلوبولین است؛ این بیماری، که قبلاً آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه نامیده می‌شد، از یک اختلال

1- clonal

2- acute phase reactant

شکل آمیلوئیدوز متمرکز است؛ β در بیماری آلزایمر در مغز یافت می‌شود، که حاصل پردازش پروتئولیتیک غیرطبیعی و تجمع پلی‌پپتیدهای مشتق از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید است.

تشخیص و درمان آمیلوئیدوزها براساس تشخیص هیستوپاتولوژیک رسوبات آمیلوئید و شناسایی نوع آمیلوئید از طریق روش‌های ایمنونوهیستوشیمیایی، ژنتیکی یا بیوشیمیایی قرار دارد (شکل ۱-۱۳۷). در آمیلوئیدوزهای سیستمیک، از اندام‌های مبتلا می‌توان نمونه‌برداری کرد، ولی رسوبات آمیلوئید را می‌توان در هر بافت بدن یافت. در گذشته غالباً رگ‌های خونی لته یا مخاط رکتوم مورد آزمایش قرار می‌گرفتند، اما دسترس‌پذیرترین بافت (که در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز سیستمیک مثبت است) چربی است. پس از بیحسی موضعی، محصول اسپیراسیون سوزنی سایز ۱۶ چربی دیواره شکم را می‌توان بر روی یک لام گستراند و رنگ‌آمیزی کرد، و بدین ترتیب از اقدامات جراحی پرهیز کرد. اگر نتیجه مربوط به این ماده منفی باشد، می‌توان در بیماران مشکوک به آمیلوئیدوز با روش‌های تهاجمی‌تر از کلیه، قلب، کبد یا دستگاه گوارش نمونه‌برداری کرد. ساختمان منظم و معمول صفحه β در رسوبات آمیلوئید هنگامی که با رنگ‌باز قرمز کونگو^۱ رنگ‌آمیزی شده باشد، در مطالعه با میکروسکوپ نوری پلاریزه یک خاصیت انکسار مضاعف سبز منحصراً به فرد ("apple green") از خود نشان می‌دهد؛ سایر ساختارهای منظم پروتئینی (ازجمله کلاژن) به صورت سفید در این شرایط دیده می‌شوند. فیبریل‌های با قطر ۱۰ nm را هم‌چنین می‌توان مستقیماً توسط میکروسکوپ الکترونی در بافت ثابت‌شده توسط پارافورمالدئید مشاهده کرد. هنگامی که آمیلوئید یافته شد، نوع پروتئین باید تعیین شود (معمولاً از طریق شیمی بافتی ایمنونولوژیک، مطالعه با ایمنونوالکترومیکروسکوپ، یا از طریق استخراج و آنالیز بیوشیمیایی توسط اسپکترومتری جرمی^۲). تعیین توالی ژنی برای تعیین جهش‌های عامل آمیلوئید AF مورد استفاده قرار می‌گیرد. ارزیابی دقیق تاریخیچه بیمار، یافته‌های فیزیکی و تظاهر بالینی بیماری، شامل سن و خاستگاه نژادی، درگیری دستگاه‌های بدن، بیماری‌های زمینه‌ای، و تاریخیچه خانوادگی می‌تواند سرخ‌های مفیدی از نوع آمیلوئید در اختیار بگذارد. با این حال، تداخل قابل توجهی در تظاهرات بالینی می‌تواند وجود

داشته باشد، و تشخیص دقیق نوع [آمیلوئید] جهت تعیین درمان مناسب اهمیت دارد.

درباره مکانیسم‌های تشکیل فیبرین و سمیت بافتی هم‌چنان اختلاف نظر وجود دارد. "فرضیه آمیلوئید"، بنا بر درک موجود، پیشنهاد می‌کند که پروتئین‌های پیش‌ساز تحت یک فرایند برگشت‌پذیر بازشدن یا بدیپ‌خوردگی قرار می‌گیرند؛ پروتئین‌های بدیپ‌خورده تجمع‌ات اولیگومری، پلیمرهای با نظم (سلسله مراتب) بالاتر و سپس فیبریل‌ها را ایجاد می‌کنند که در بافت‌ها رسوب می‌کنند. مجموع شواهد نشان می‌دهند که واسطه‌های اولیگومری ممکن است سمی‌ترین انواع را تشکیل دهند. اولیگومرها در تعامل با سلول‌ها و القای تشکیل گونه‌های واکنش‌ده اکسیژن و سیگنال‌دهی استرس، از فیبریل‌های بزرگ توانا تر هستند. در نهایت، رسوبات بافتی فیبریلی می‌توانند در عملکرد طبیعی اندام اختلال ایجاد کنند. درک دقیق‌تر مکانیسم‌های ایجاد آمیلوئید و اختلال عملکرد سلول و بافت هم‌چنان اهداف جدیدی را برای درمان فراهم خواهد آورد.

سندرم‌های بالینی آمیلوئیدوزها با تغییرات نسبتاً غیراختصاصی در آزمون‌های آزمایشگاهی روزمره همراهند. شمارش‌های خون معمولاً طبیعی هستند، اگرچه ESR غالباً افزایش می‌یابد. بیماران با درگیری کلیوی گلودمولی غالباً پروتئینوری دارند (معمولاً در محدوده نفروتیک)؛ این اختلال موجب هیپوآلبومینمی می‌شود، که می‌تواند شدید باشد. این اختلال بیماران با آلبومین سرم زیر ۲ g/dL عموماً اِدم (خیز) پا یا آنازارک^۳ دارند. کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی با هیپرتروفی بطنی هم‌مرکز و اختلال عملکرد دیاستولی همراه با افزایش پپتید نatriuretic مغزی یا پپتید نatriuretic پیش‌مغزی N-ترمینال^۴ و نیز تروپونین مشخص می‌گردد. این شاخص‌های زیستی (بیومارکرهای) قلبی می‌توانند در مرحله‌بندی بیماری، تعیین پیش‌آگهی، و پایش فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آمیلوئید AL مورد استفاده قرار گیرند. نکته قابل توجه آن است که نارسایی کلیوی می‌تواند سطح این بیومارکرها را به صورت کاذب افزایش دهد. اخیراً مشخص شده است که

1- Congo red

۲- سبز سببی

3- mass s.

4- anasarca: اِدم حجیم فراگیر

5- N-terminal pro-brain natriuretic peptide

آسیب شناسی و تظاهرات بالینی رسوبات آمیلوئید در آمیلوئیدوز AL معمولاً گسترده (در همه جا منتشر) هستند و می توانند در بافت بینابینی هر اندامی، در خارج از دستگاه عصبی مرکزی وجود داشته باشند. رسوبات فیبریل آمیلوئید از کل طول LC ایمونوگلوبولین های تک دودمانی ۲۳ کیلودالتونی و نیز قطعاتی از آنها تشکیل یافته اند. مولکول های فرعی هم رسوب با فیبریل های LC (و نیز با سایر فیبریل های آمیلوئید) شامل جزء آمیلوئید سرمی P، سایر پروتئین ها، گلیکوز آمینوگلیکان ها و یون های فلزی هستند. اگرچه کلیه زیرگونه های LC کاپا و لاندا در فیبریل های آمیلوئید AL شناسایی شده اند، اما زیرگونه های لاندا غلبه دارند. به نظر می رسد که زیرگونه ۶ لاندا دارای ویژگی های ساختمانی منحصر به فردی باشد که آن را مستعد تشکیل فیبریل (اغلب در کلیه) می کنند.

آمیلوئیدوز AL معمولاً یک بیماری به سرعت پیش رونده است که به صورت یک مجموعه پلیتروپیک^۱ از سندرم های بالینی بروز می کند که شناسایی آنها کاید آغاز بررسی کامل (workup) مناسب است. نشانه های غیراختصاصی خستگی و کاهش وزن شایعند؛ با این حال، تا زمان پیدایش نشانه های قابل انتساب به یک اندام خاص، بیماری به ندرت تشخیص داده می شود. کلیه شایع ترین اندامی است که مبتلا می شود (در ۸۰-۷۰٪ بیماران). آمیلوئیدوز کلیوی معمولاً به صورت پروتئینوری بروز می کند، که غالباً در محدوده نفروتیک قرار دارد و با هیپوآلبومینمی، هیپرکسترولمی ثانویه و هیپرتری گلیسریدمی، و اِدم یا آنازارک همراه است. در برخی از بیماران، رسوب آمیلوئید در توبول ها به جای گلومرول ها می تواند ازوتمی بدون پروتئینوری شدید ایجاد کند. قلب دومین اندام شایع مبتلا است (در ۶۰-۵۰٪ بیماران)، و در رأس علل مرگ و میر قرار دارد. در مراحل اولیه بیماری، الکتروکاردیوگرام ممکن است نشانگر ولتاژ پایین در اشتقاق های^۴ اندام ها همراه با یک الگوی سکت کاذب باشد. اکوکاردیوگرافی نشانگر ضخیم شدگی هم مرکز بطن ها و سوءکارکرد دیاستولی همراه با یک الگوی تقلای^۵ غیرطبیعی است. یک نمای

میزان بیومارکرهای روند قالب گیری مجدد^۱ قلبی (یعنی متالوپروتئینازهای ماتریکس و مهارگرهای بافتی متالوپروتئینازها) در سرم بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی تغییر می کند. ویژگی های الکتروکاردیوگرافیک و اکوکاردیوگرافیک کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی در زیر شرح داده شده اند. بیماران با درگیری کبدی، حتی نوع پیشرفته، عموماً دچار کلستاز همراه با افزایش غلظت آلکالن فسفاتاز می شوند، ولی تغییر اندکی در سطح آمینوترانسفرازها رخ می دهد و عملکرد سازندگی^۲ [کبد] حفظ می شود. در آمیلوئیدوز AL، ارتشاح فیبریل ها در اندام های درون ریز صورت می گیرد و کم کاری تیروئید، کم کاری آدرنال یا حتی کم کاری هیپوفیز می تواند رخ دهد. اگرچه هیچ یک از این یافته ها برای آمیلوئیدوز اختصاصی نیستند، ولی وجود ناهنجاری در چندین دستگاه بدن باید شک به این بیماری را برانگیزد.

آمیلوئیدوز AL

سبب شناسی و میزان بروز آمیلوئیدوز AL در بیشتر موارد ناشی از تزاید دودمانی سلول های پلاسمایی در مغز استخوان است که یک LC ایمونوگلوبولین تک دودمانی ترشح می کنند که به صورت فیبریل های آمیلوئید در بافت ها رسوب می کند. این که آیا سلول های پلاسمایی دودمانی یک LC تولید می کنند که بدیج خوردگی پیدا می کند و آمیلوئیدوز AL پدید می آورد، یا این که به نحو درست و مناسب پیچ خوردگی می یابد و امکان آن را برای سلول ها فراهم می کند که با گذشت زمان به شدت و سرسختانه تزاید پیدا کنند و به میلوم مولتیل تبدیل شوند (فصل ۱۳۶)، وابسته به سکانس (ترادف) اولیه یا سایر عوامل ژنتیکی یا اپی ژنتیکی است. آمیلوئیدوز AL می تواند همراه با میلوم مولتیل و سایر بیماری های لنفوپرولیفراتیو [سلول] B، شامل لنفوم غیرهوچکین (فصل ۱۳۴) و ماکروگلوبولینمی والدنستروم (فصل ۱۳۶)، رخ دهد. آمیلوئیدوز AL شایع ترین نوع آمیلوئیدوز سیستمیک در آمریکای شمالی است. میزان بروز آن ۴/۵ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد شده است؛ اما [در این زمینه] هنوز قطعیت کافی وجود ندارد، و میزان واقعی بروز می تواند بسیار بالاتر باشد. آمیلوئیدوز AL، همانند سایر بیماری های سلول پلاسمایی، معمولاً پس از ۴۰ سالگی رخ می دهد و در صورت عدم درمان غالباً به سرعت پیش رونده و کشنده است.

1- remodeling

۲. ساخت و ساز

3- pleiotropism: چنداثری، ایجاد اثرات متعدد فنوتیپی توسط یک ژن منفرد

4- leads

5- strain: زورزدن، بیش از حد تلاش کردن، کشیده شدگی یا به کار گرفته شدگی
بیش از اندازه بخشی از دستگاه عضلانی



شکل ۲-۱۳۷ علائم بالینی آمیلوئیدوز AL. (A) بزرگی زبان. (B) اکیموزهای دور کاسه چشم. (C) دیستروپی ناخن.

تشخیص وجود روند لنفویرولیفرازیو زمینه‌ای دودمان پلاسما سل یا سلول B و LC دودمانی کلید تشخیص آمیلوئیدوز AL است. در صورت شک به آمیلوئیدوز AL، روش‌های الکتروفورز پروتئین‌های سرم و الکتروفورز پروتئین‌های ادرار آزمون‌های غربالگری^۱ مفیدی نیستند، زیرا LC دودمانی یا ایمونوگلوبولین کامل، برخلاف میلوم مولتیپل، غالباً از میزانی برخوردار نیست که جهت ایجاد یک «قلهٔ M» تک‌دودمانی در سرم یا پروتئین LC (بنس‌جونز) در ادرار کفایت کند. با این حال، بیش از ۹۰٪ بیماران دارای یک LC تک‌دودمانی یا ایمونوگلوبولین کامل در سرم یا ادرار هستند که از طریق الکتروفورز سرم یا ادرار به روش ایمونوفیکساسیون (به ترتیب SIFE یا UIF) (شکل ۲۸-۱۳۷)، یا از طریق سنجش نفلومتری یک LC‌های آزاد^۲، قابل ردیابی است؛ مواد اخیر LC‌هایی هستند که به صورت منومری (و نه در یک تترامر ایمونوگلوبولین همراه با زنجیرهٔ سنگین) در خون گردش می‌کنند. توجه به نسبت و نیز میزان مطلق LC‌های آزاد اهمیت اساسی دارد، زیرا در نارسای کلیوی میزان پاکسازی^۳ LC کاهش می‌یابد، و هر دو نوع LC

«جرقه‌وار»^۴ توصیف شده است، ولی با ابزارهای اکوکاردیوگرافی جدید که از قدرت تمایز بالایی برخوردارند، این نما معمولاً دیده نمی‌شود. MRI قلب می‌تواند افزایش ضخامت دیواره و نیز یک بسط^۵ زیرآندوکاردی شاخص را با استفاده از تزریق مادهٔ حاجب گادولینیوم نشان دهد. نشانه‌های دستگاه عصبی عبارتند از یک نوروپاتی حسی محیطی و/یا سوء کارکرد خودمختار^۶ همراه با اختلالات تحرک جهاز گوارشی (سیری زودرس، اسهال، یبوست)، ناتوانی جنسی، و هیپوتانسیون وضعیتی، و یا مثانه نوروزنیک. بزرگی زبان (ماکروگلسی)^۷ (شکل ۲۸-۱۳۷) که شناسهٔ^۸ آمیلوئیدوز AL است، فقط در تقریباً ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود. درگیری کبد موجب کلسناز و هپاتومگالی (بزرگی کبد) می‌شود. طحال غالباً مبتلا است، و ممکن است هیپواسپلنسم^۹ کارکردی در غیاب اسپلنومگالی شدید وجود داشته باشد. بسیاری از بیماران اظهار می‌کنند که «به سادگی دچار کبودی (خون‌مردگی) می‌شوند»؛ علت این امر وجود رسوبات آمیلوئید در مویرگ‌ها یا کمبود فاکتور انعقادی X است که می‌تواند به فیبریل‌های آمیلوئید اتصال یابد. اکیموزهای پوستی، به ویژه پیرامون چشم‌ها، پدیدار می‌شوند و علامت «چشم راکون» را ایجاد می‌کنند (شکل ۲۹-۱۳۷) که در عین نادر بودن یک وجه مشخصهٔ دیگر بیماری است. سایر بافته‌ها عبارتند از دیستروپی ناخن (شکل ۲۷-۱۳۷) ریزش مو^{۱۰} و آرتروپاتی آمیلوئیدی همراه با ضخیم‌شدگی غشاهای سینوویال در مچ دست و شانه. وجود یک بیماری چنددستگاهی یا خستگی عمومی همراه با هر یک از این سندرم‌های بالینی، بررسی کامل از نظر آمیلوئیدوز را ایجاب می‌کند.

1- sparkly: اخگرمانند

۲- تقویت، بزرگ (حجم) شدگی

۳- منظور دستگاه عصبی خودمختار است - مترجم.

4- macroglossia

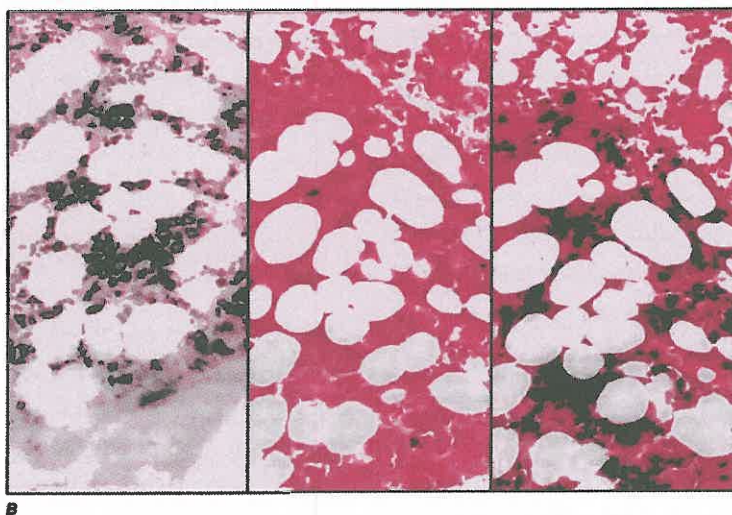
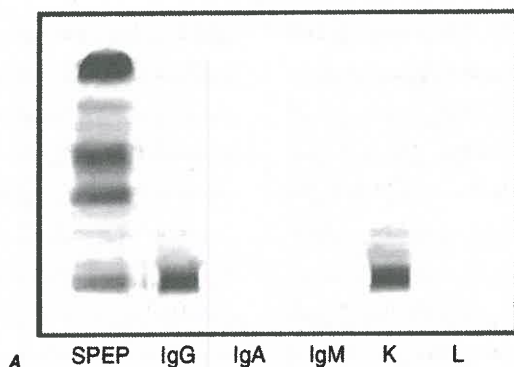
5- pathognomonic: وجه مشخصه

۶- کم‌کاری طحال

7- alopecia

۸- screening: بیماریابی

9- clearance



B

شکل ۳-۱۳۷ ویژگی‌های آزمایشگاهی آمیلوئیدوز AL. (A) الکتروفورز سرم به روش ایمونوفیکساسیون نشانگر یک پروتئین تک‌دومانی IgGκ در این نمونه است؛ الکتروفورز پروتئین‌های سرم غالباً طبیعی است. (B) برش‌های بیوپسی مغز استخوان، که با آنتی‌بادی ضد CD138 (سندکان، که بر روی سلول‌های پلاسمایی به شدت ظهور می‌یابد) از طریق ایمونوهیستوشیمی رنگ‌آمیزی شده‌اند (پانل سمت چپ). پانل‌های میانی و سمت راست از طریق روش دورگه‌سازی درجا با استفاده از پروب‌های نشاندار شده توسط فلوروسین (Ventana Medical Systems) که به ترتیب به κmRNA و در سلول‌های پلاسمایی اتصال می‌یابند، رنگ‌آمیزی شده‌اند.

با اهمیت نامشخص در بیماران مسن شایع است (فصل ۱۳۶). با این حال، هنگامی که گاموپاتی تک‌دومانی با اهمیت نامشخص در بیماری وجود داشته باشد که نزد او آمیلوئیدوز توسط بیوپسی اثبات شده باشد، نوع AL باید به شدت مورد ظن باشد. همچنین، بیمارانی که به دلیل افزایش خفیف میزان سلول‌های پلاسمایی مغز استخوان تصور می‌شود که "میلوم فرونشسته (در حال خاموشی)" داشته

افزایش می‌یابند. افزون بر این، افزایش درصد سلول‌های پلاسمایی در مغز استخوان (نوعاً ۳۰-۵۰٪ سلول‌های هسته‌دار) نزد تقریباً ۹۰٪ بیماران یافت می‌شود. نوع دودمانی کاپا یا لاندا را باید با استفاده از سیتومتری جریان^۱، ایمونوهیستوشیمی، یا با استفاده از روش دورگه‌سازی درجا^۲ برای κmRNA، Lc مشخص کرد (شکل ۳B-۱۳۷).

پروتئین تک‌دومانی سرم به خودی خود برای آمیلوئیدوز جنبه تشخیصی ندارد، زیرا گاموپاتی تک‌دومانی

باشند، در صورت وجود علائم و نشانه‌های بیماری کلیوی، قلبی یا عصبی باید از نظر آمیلوئیدوز AL تحت غربالگری قرار گیرند. تعیین دقیق نوع آمیلوئید بافتی برای درمان مناسب اهمیت اساسی دارد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی رسوبات آمیلوئید، چنانچه آنها به یک LC آنتی‌بادی بیش از دیگری اتصال یابند، مفید است؛ برخی از رسوبات AL به صورت غیراختصاصی به آنتی‌بادی‌ها اتصال می‌یابند. بررسی با ایمونوالکترومیکروسکوپ قابل‌اعتمادتر است، و میکروسکانسینگ (microsequencing) مقادیر اندک پروتئین به‌دست آمده از رسوبات فیبریل براساس اسپکترومتری جرمی نیز می‌تواند انجام شود. در موارد دویپهلو و مشکوک، سایر اشکال آمیلوئیدوز از طریق آزمون‌های ژنتیکی مناسب و سایر آزمون‌ها باید کاملاً رد شوند.

درمان آمیلوئیدوز AL

درگیری گسترده چندین دستگاه بدن مشخصه آمیلوئیدوز AL است، و بدون درمان میانگین طول عمر معمولاً فقط حدود ۱-۲ سال از زمان تشخیص است. درمان‌های جاری سلول‌های پلاسمایی دودمانی مغز استخوان را هدف قرار می‌دهند و برای نیل به این مقصود از رویکردهایی استفاده می‌کنند که برای میلوم مولتیپل به کار می‌روند. درمان با پردنیزون و ملفالان خوراکی به صورت دوره‌ای می‌تواند بار (توده) سلول‌های پلاسمایی را کاهش دهد، اما در فقط درصد اندکی از بیماران پسرفت کامل هماتولوژیک ایجاد می‌کند، و پاسخ‌دهی مناسب اندام‌ها [به درمان] یا میزان افزایش طول عمر اندک است، و این درمان دیگر کاربرد گسترده‌ای ندارد. استفاده از دگزامتازون به جای پردنیزون نرخ پاسخ‌دهی [به درمان] و طول دوره پسرفت را افزایش می‌دهد، اگرچه دگزامتازون در بیماران مبتلا به بیماری قلبی یا ایدم شدید همواره به خوبی تحمل نمی‌شود. ملفالان درون وریدی با دوز بالا و سپس پیوند سلول بنیادی اتولوگ (HDM/SCT) موجب پاسخ کامل هماتولوژیک در تقریباً ۴۰٪ بیماران درمان شده می‌شود، که شاخص آن از میان رفتن سلول‌های پلاسمایی دودمانی در مغز استخوان و ناپدید شدن LC تک‌دودمانی در SIFE/UIFE و روش‌های سنش LC آزاد است. پاسخ‌های هماتولوژیک را می‌توان طی ۱۲-۶ ماه بعد

از طریق بهبود در کارکرد اندام و کیفیت زندگی پی‌گیری کرد. به نظر می‌رسد پاسخ‌های هماتولوژیک پس از HDM/SCT [در این بیماری] طولانی‌تر از میلوم مولتیپل باشند، و در برخی از بیماران پسرفت‌ها بدون درمان اضافی بیش از ۱۵ سال ادامه می‌یابند. متأسفانه، فقط حدود نیمی از مبتلایان به آمیلوئیدوز AL واجد شرایط برای درمان تهاجمی و شدید هستند، و حتی در مراکز درمانی تخصصی میزان مرگ‌ومیر ناشی از پیوند بالاتر از میزان آن در سایر بیماری‌های خونی است (به دلیل مختل شدن کارکرد اندام‌ها). کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی، وضعیت نامطلوب و ضعیف تغذیه و کارکرد بیمار، و درگیری اندام‌های متعدد در بیماری، در افزایش میزان کارافتادگی^۱ و مرگ‌ومیر نقش دارند. تمایل به خونریزی بر اثر جذب (اتصال) فاکتور انعقادی X به فیبریل‌های آمیلوئید نیز در مرگ‌ومیر بالا نقش دارد؛ اما، این سندرم نزد تنها ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. یک کارآزمایی چندمرکزی راندومیزه که جهت مقایسه ملفالان خوراکی و دگزامتازون با HDM/SCT در فرانسه به انجام رسیده است، تاکنون نتوانسته است مزیتی برای درمان با دوز بالا نشان دهد، اگرچه میزان مرگ‌ومیر ناشی از پیوند در این مطالعه بسیار بالا بود. مشخص شده است که انتخاب دقیق بیماران و ساماندهی ماهرانه وضعیت آنان حین پیوند برای کاهش مرگ‌ومیر ناشی از پیوند ضروری است.

در بیماران مبتلا به اختلال کارکرد قلب یا آریتمی‌های ناشی از درگیری آمیلوئیدی میوکارد، میانگین طول عمر بدون درمان فقط حدود ۶ ماه است. در این بیماران، پیوند قلب می‌تواند انجام شود، و به دنبال آن HDM/SCT صورت می‌گیرد تا جلوی ایجاد دودمان مضر و رسوب آمیلوئید در قلب پیوندی یا سایر اندام‌ها گرفته شود.

داروهای ضد پلاسما سل جدیدی برای درمان بیماری‌های سلول پلاسمایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تالیدومید، لنالیدومید^۲ و پومالیدومید (که داروهای تعدیل‌گر ایمنی هستند) مؤثرند؛ دوز این داروها ممکن است نسبت به میزانی که در میلوم استفاده می‌شود، نیاز به تنظیم داشته باشد. بورتزومیب^۳ (یک مهارگر پروتئوزوم) نیز در مطالعاتی که در یک یا چندین مرکز به انجام رسیده‌اند، مؤثر بوده است. مولکول‌های کوچک ضد فیبریل و آنتی‌بادی‌های

۱-morbidity: ابتلا [به بیماری و عوارض آن]

2- lenalidomide

3- bortezomib

آمیلوئیدوز AA

سبب‌شناسی و میزان بروز آمیلوئیدوز AA می‌تواند همراه با تقریباً هر وضعیت التهابی مزمن [مثلاً، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، تب مدیترانه‌ای خانوادگی (فصل ۳۹۲)، یا سایر سندرم‌های تب دوره‌ای] یا عفونت‌های مزمن مانند سل یا آندوکاردیت باکتریایی تحت‌حاد روی دهد. در ایالات متحده و اروپا، آمیلوئیدوز AA شیوع کمتری یافته است و در کمتر از ۲٪ مبتلایان به این بیماری رخ می‌دهد، که دلیل آن احتمالاً پیشرفت درمان‌های ضد التهابی و ضد میکروبی است. این بیماری هم‌چنین همراه با بیماری کاسلمن^۷ دیده شده است، و بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز AA باید جهت جستجوی این تومورها تحت CT - اسکن و نیز بررسی‌های سرولوژیک و میکروبیولوژیک قرار گیرند. آمیلوئیدوز AA هم‌چنین می‌تواند بدون هرگونه بیماری زمینه‌ای قابل تشخیصی دیده شود. AA تنها نوع آمیلوئیدوز سیستمیک است که در کودکان ایجاد می‌شود.

اسیب‌شناسی و تظاهرات بالینی درگیری اندام‌ها در آمیلوئیدوز AA معمولاً ابتدا در کليه‌ها به وجود می‌آید. با پیشرفت بیماری هپاتومگالی، اسپلنومگالی، و نوروپاتی خودمختار نیز می‌توانند روی دهند؛ کاردیومیوپاتی، البته به ندرت، رخ می‌دهد. نشانه‌ها و علائم بیماری AA به صورت قابل اعتمادی قابل تمایز از آمیلوئیدوز AL نیستند. فیبریل‌های آمیلوئید AA معمولاً از یک بخش IN-ترمینال ۷۶ آمینواسیدی^۸ کیلودالتونی از یک پروتئین بیش‌ساز ۱۲ کیلودالتونی (SAA) تشکیل یافته‌اند. SAA یک آپوپروتئین مرحله حاد^۹ است که در کبد ساخته و توسط لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL^۳) در پلاسما حمل می‌شود. معمولاً پیش از تشکیل فیبریل یک بیماری التهابی زمینه‌ای برای سالیان متعددی وجود دارد که موجب افزایش SAA برای مدتی طولانی می‌شود، اگرچه عفونت‌ها می‌توانند با سرعت بیشتری رسوبات AA را پدید آورند.

تک‌دودمانی انسانی^۱ نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات بالینی نقش اساسی در بهبود درمان در این بیماری نادر برعهده دارند.

مراقبت حمایتی برای بیماران مبتلا به هر نوع آمیلوئیدوز اهمیت دارد. در سندرم نفروتیک، دیورتیک‌ها و جوراب‌های حمایتی (پشتیبان) می‌توانند ادم را برطرف کنند؛ مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین باید با احتیاط مصرف شوند و به نظر نمی‌رسد که سرعت پیشروی بیماری کلیوی را کاهش دهند. دیورز مؤثر را می‌توان با تزریق آلبومین جهت افزایش فشار آنکوتیک داخل عروقی تسهیل نمود. نارسایی احتقانی قلب ناشی از کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی نیز با دیورتیک‌ها بهتر از سایر روش‌ها درمان می‌شود؛ توجه به این نکته اهمیت دارد که دیژیتال، مسددهای کانال کلسیم، و مسددهای بتا^۲ منع مصرف نسبی دارند، زیرا می‌توانند با فیبریل‌های آمیلوئید برهم‌کنش نشان دهند و بلوک (وقفه) قلبی ایجاد و نارسایی قلبی را تشدید کنند. آمیودارون برای آریتمی‌های دهلیزی و بطنی مورد استفاده قرار گرفته است. فیبریلاتورهای خودکار قابل کاشت، به دلیل ضخیم‌شدگی میوکارد، کارایی کمتری دارند، اما در برخی از بیماران مفید هستند. وائرس دهلیزی^۳ رویکرد مؤثری برای فیبریلاسیون دهلیزی است. برای ناهنجاری‌های هدایتی، نصب ضربان‌ساز بطنی^۴ ممکن است الزام داشته باشد. اختلال کارکرد انقباضی دهلیز در کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی شایع، و یکی از موارد لزوم درمان ضد انعقادی حتی در غیاب فیبریلاسیون دهلیزی است. نوروپاتی خودمختار را می‌توان با آگونیست‌های α مانند میدودرین (midodrine) درمان کرد تا فشار خون تقویت شود؛ سوء کارکرد جهاز گوارشی ممکن است به داروهای محرک^۵ یا حجم‌افزا^۶ پاسخ دهد. تقویت غذایی (از راه خوراکی یا تزریقی) نیز اهمیت دارد.

در AL متمرکز (لوکالیزه)، رسوبات آمیلوئید می‌توانند توسط سلول‌های پلاسمایی دودمانی که در مناطق موضعی در راه‌های هوایی، مثانه، پوست، یا گره‌های لنفی ارتشاح می‌یابند، ایجاد شوند (جدول ۱-۱۳۷). این رسوبات ممکن است به مداخله جراحی یا پرتودرمانی با دوز کم (معمولاً فقط ۲۰ Gy) پاسخ دهند؛ درمان سیستمیک عموماً مناسب نیست. بیماران باید به یک مرکز که با درمان این تظاهرات نادر آمیلوئیدوز آشنایی داشته باشد، ارجاع شوند.

۱- به دست آمده از انسان

2- beta-blockers

3- atrial ablation

4- ventricular pacing

۵- منظور داروهای به راه اندازنده روده (ملین) است - مترجم.

۶- bulk agents: موادی که حجم محتویات روده را افزایش می‌دهند و، بدین

ترتیب، موجب تحریک حرکات دودی می‌شوند - مترجم.

7- Castleman's dis.

8- acute-phase

درمان آمیلوئیدوز AA

درمان اولیه در آمیلوئیدوز AA عبارت از درمان بیماری التهابی یا عفونی زمینه‌ای است. درمانی که التهاب یا عفونت را سرکوب یا ریشه کن می‌کند، غلظت پروتئین SAA را نیز کاهش می‌دهد. برای تب مدیترانه‌ای خانوادگی، کلسی‌سین با دوز ۱/۸mg-۱/۲ در روز درمان استاندارد است. اما، کلسی‌سین برای آمیلوئیدوز AA به علل دیگر یا برای آمیلوئیدوزهای دیگر سودمند نبوده است. آنتاگونیست‌های TNF و IL-1 نیز می‌توانند در سندرم‌های مرتبط با افزایش سیتوکین مؤثر باشند. برای این بیماری، یک داروی مختص فیبریل نیز وجود دارد: اپرودیزات (eprodiate) برای ممانعت از برهم‌کنش پروتئین آمیلوئید AA با گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و پیش‌گیری از روند تشکیل فیبریل یا متوقف کردن آن طراحی شده است. این دارو به خوبی تحمل می‌شود و سرعت پیشروی بیماری کلیوی AA را کاهش می‌دهد. کارآزمایی‌های بالینی راندومیزه مرحله III بر روی اپرودیزات در حال انجام‌اند، و دارو در سایر موارد^۱ در دسترس نیست.

آمیلوئیدوز ATTR و AF



آمیلوئیدوزهای خانوادگی بیماری‌های اتوزومی غالب هستند که در آنها یک پروتئین پلاسماپی تغییر یافته^۲ (FINE) رسوبات آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهد؛ آنها در دوران میانسالی آغاز می‌شوند. این بیماری‌ها نادرند، و میزان بروزشان در ایالات متحده کمتر از ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد می‌شود، اگرچه مناطق منفردی در پرتغال، سوئد و ژاپن وجود دارند که در آنها روند نظارت بر بیماری و جستجوی آن موجب تشخیص میزان بسیار بالاتری از بروز بیماری شده است. شایع‌ترین شکل آمیلوئیدوز AF در نامگذاری امروزی ATTRm است، که ناشی از جهش پروتئین پلاسماپی وافر ترانس‌تی‌رتین (TTR، هم‌چنین تحت عنوان پره‌آلبومین^۳) است. بیش از ۱۰۰ جهش TTR شناخته شده‌اند، و بیشتر آنها با آمیلوئیدوز ATTR همراهند. در یک گونه آن (V122I)، فراوانی افراد حامل^۴ می‌تواند ۴٪ در نژاد آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار باشد؛ این گونه با آمیلوئیدوز قلبی با شروع دیررس همراه است.

میزان واقعی بروز و نفوذ^۵ بیماری در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار موضوع پژوهش‌های مستمر است، اما لازم است که آن را در تشخیص افتراقی آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار که با هیپرتروفی قلبی هم‌مرکز و شواهد سوء کارکرد دیاستولی رجوع می‌کنند (به ویژه در غیاب سابقه فشار خون بالا)، در نظر داشته باشیم. سایر آمیلوئیدوزهای خانوادگی، ناشی از آپولیپوپروتئین‌های AI یا AII واریان (تغییر یافته)، ژلسولین (gelsolin)، فیبرینوژن AA، یا لیزوزیم، در سراسر جهان در فقط چند خانواده گزارش شده‌اند. پروتئین‌های سرمی آمیلوئیدزای جدیدی همچنان به طور مرتب تشخیص داده می‌شوند (شامل فاکتور کموتاکتیک لکوسیت LECT2 که اخیراً شناخته شده و عاملی برای آمیلوئیدوز کلیوی در اقوام اسپانیایی و پاکستانی است). تا به حال هیچ جهشی در توالی (سکانس) کدکننده‌ی ژن LECT2 شناخته نشده است، لذا ارثی بودن ALECT2 نامشخص است.

رسوبات TTR، متشکل از فیبریل‌های تغییر نیافته، در اثر افزایش سن ایجاد می‌شوند، و ATTRwt با فراوانی فزاینده در مردان نژاد قفقازی بالای ۶۵ سال مبتلا به کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی تشخیص داده می‌شود. ATTRwt که در گذشته آمیلوئیدوز سیستمیک ناشی از سالخوردگی^۶ نامیده می‌شد، در اتوپسی قلب ۲۵٪ بیماران بالای ۸۰ سال یافت شده است. این که چرا یک نوع وحشی پروتئین آمیلوئیدز می‌شود و چرا بیماران حامل ژن‌های جهش‌یافته TTR بیماری را تا سنین بزرگسالی بروز نمی‌دهند، به صورت یک راز باقی مانده است.

تظاهرات بالینی و تشخیص آمیلوئیدوز AF به صور متفاوتی بروز می‌کند، اما در خویشتانندان مبتلا که پروتئین جهش‌یافته یکسانی دارند معمولاً به صورتی ثابت و یکسان تظاهر می‌یابد. وجود سابقه خانوادگی احتمال AF را بیشتر می‌کند، ولی بیماری در بسیاری از بیماران به صورت تک‌گیر^۷ با جهش‌های جدید بروز می‌کند. آمیلوئیدوز ATTR

۱- یعنی به صورت عمومی و بیرون از محدوده این پژوهش‌ها - مترجم.

۲- variant (واریان): مغایر، متغیر، جور دیگر

۳- prealbumin: پیش آلبومین

4- carrier

5- penetrance

6- senile systemic amyloidosis

7- sporadic

بیش از همه در بیماران جوان با نوروپاتی محیطی زودرس موفق است، در حالی که بیماران مسن تر با کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی خانوادگی یا پلی نوروپاتی پیشرفته علی رغم پیوند کبد معمولاً پیشرفت بیماری به سوی مراحل انتهایی را تجربه می کنند. بیماری پیشرونده را به تجمع TTR نوع وحشی در رسوبات فیبریلی (که با جهش پروتئین آغاز شده است)، منسوب می دانند.

مرحله محدودگر نرخ^۲ در آمیلوئیدوز ATTR عبارت است از تجزیه تترامر TTR به مونومرها و سپس فرآیند بدیج خوردگی و تجمع [پروتئین]. تترامرهای TTR با اتصال به تیروکسین یا با مولکول های کوچکی مانند داروی ضد التهاب غیراستروئیدی diflunisal یا مولکول های کوچک درمانی با طراحی معقول به نام تافامیدیس (tafamidis) می توانند تثبیت شوند. یک کارآزمایی راندومیزه کنترل شده با دارونما در مورد diflunisal نشانگر کاهش پیشرفت پلی نوروپاتی و حفظ کیفیت زندگی در بیمارانی با طیف وسیعی از جهش های ATTR است که diflunisal «بازطراحی شده» (سازگار) دریافت کرده اند. ارزیابی تافامیدیس به شیوه مشابهی در بیماران دارای جهش ATTR V30M به اهداف اولیه اش نرسید، ولی این دارو از آنجایی که بیشتر اهداف ثانویه را برآورده می کرد مورد تأیید آژانس پزشکی اروپا قرار گرفت. این داروها در حال حاضر تحت بررسی درباره تأثیر بر کاردیومیوپاتی و نیز در ATTRwt هستند. اطلاعات حاصل از لوله آزمایش (in vitro) و مشاهدات غیرمترقبه در بیماران نشان می دهند که بیماری ATTRm می تواند توسط «ترا-سرکوب»^۳ برطرف شود؛ این روشی است که در آن یک واریان TTR T119M تترامرهایی را که حاوی زیرواحدهای آمیلوئیدزا نیز هستند، تثبیت می کند. قابل توجه آن که در یک مطالعه با حجم نمونه بالا در دانمارک ۵/۰٪ شرکت کنندگان برای آلل T119M هتروزیگوت بودند، و این گروه کوچک سطوح بالاتری از TTR در خون، میزان بروز کمتری از بیماری عروقی مغز، و میزان بالاتری از بقای ۵ تا ۱۰ ساله در مقایسه با شرکت کنندگان فاقد این آلل داشتند.

معمولاً به صورت یک سندرم پلی نوروپاتی آمیلوئیدوزی خانوادگی یا کاردیومیوپاتی آمیلوئیدوزی خانوادگی ظاهر می شود. نوروپاتی محیطی به صورت یک نوروپاتی حسی و حرکتی اندام تحتانی آغاز می شود و به سوی اندام فوقانی پیشروی می کند. نوروپاتی خودمختار به صورت اسهال همراه با کاهش وزن و هیپوتانسیون وضعیتی بروز می کند. بیماران واجد TTR V30M (شایعترین جهش) الکتروکاردیوگرام طبیعی دارند، اما ممکن است در مراحل دیررس بیماری نقائص هدایتی پیدا کنند. بیماران واجد TTR T60A و جهش های مختلف دیگر ضخیم شدگی میوکارد (شبیه آنچه در آمیلوئیدوز AL یافت می شود) دارند، اگرچه نارسایی قلبی شیوع کمتری دارد و میزان بقای طولانی مدت معمولاً بالاتر است. کدورت های زجاجیه ناشی از رسوبات آمیلوئید وجه مشخصه (شناسه) آمیلوئیدوز ATTR هستند.

سندرم های تپیک همراه با سایر اشکال AF شامل آمیلوئیدوز کلیوی همراه با لیزوزیم، آپولیپوپروتئین ها یا فیبرینوژن جهش یافته، آمیلوئیدوز کبدی همراه با آپولیپوپروتئین AI، و آمیلوئیدوز اعصاب جمجمه ای و قرنیه همراه با ژلسولین بوده اند. بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز AF می توانند با سندرمهایی بالینی مشابه از آن مبتلایان به بیماری AL رجوع کنند. به ندرت حاملین AF می توانند به بیماری AL مبتلا شوند، یا این که بیماران مبتلا به AF می توانند گاموپاتی تکدودمانی بدون AL داشته باشند. بنابراین، غربالگری از نظر وجود هم اختلالات سلول پلاسمایی و هم جهش ها در بیماران مبتلا به آمیلوئیدوز اهمیت دارد. پروتئین های TTR تغییر یافته (واریان) را معمولاً می توان از طریق تمرکز ایزوالکتریک^۱ ردیابی کرد، اما تعیین سکانس (توالی) DNA هم اکنون روش استاندارد برای تشخیص ATTR و سایر جهش های AF است.

درمان آمیلوئیدوز ATTR

بدون درمان، طول عمر پس از شروع بیماری ATTR ۱۵-۵ سال است. پیوند ارتوتوپیک^۲ کبد منشأ اصلی تولید TTR تغییر یافته را از میان برمی دارد و یک منشأ TTR طبیعی را جایگزین آن می کند. در حالی که پیوند کبد می تواند پیشروی بیماری را متوقف کند و موجب بهبود احتمال بقا شود، ولی موجب برگشت نوروپاتی حسی - حرکتی نمی شود. پیوند کبد

1- isoelectric focusing

۲- orthotopic: راست جای، آنچه در جای طبیعی خود رخ دهد

3- rate-limiting step: کاهنده میزان

4- trans-suppression

آمیلوئیدوز $A\beta_2M$

آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ از میکروگلوبولین β_2 (زنجیرهٔ غیرواریان کلاس I آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی) تشکیل شده است، و موجب تظاهرات مفصلی در بیمارانی می‌شود که تحت دیالیز خونی درازمدت قرار دارند. میکروگلوبولین β_2 توسط کلیه‌ها دفع می‌شود، و میزان آن در بیماری کلیوی پیشرفته (ESRD) بالا می‌رود. وزن مولکولی آن $11/8$ کیلوالتون است، یعنی بالاتر از وزن مولکولی آستانه^۱ برخی از غشاهای دیالیزی. به نظر می‌رسد که با استفاده از غشاهای جدیدتر در تکنیک‌های دیالیز با جریان بالا، میزان بروز این بیماری در حال کاهش باشد. آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ معمولاً با سندرم تونل کارپال، افزونی‌های پابرجای مفصلی، اسپوندیلوآرتروپاتی، و ضایعات کیستیک استخوان بروز می‌کند. سندرم تونل کارپال غالباً نخستین نشانهٔ بیماری است. در گذشته، افزونی‌های پابرجای مفصلی همراه با ناراحتی خفیف نزد ۵۰٪ بیمارانی که به مدت بیش از ۱۲ سال تحت دیالیز قرار داشتند، دیده شده‌اند. درگیری دوطرفه است، و در بیشتر موارد مفاصل بزرگ (شانه، زانو، مچ دست، و هیپ) مبتلا می‌شوند. مایع سینوویال ماهیت غیرالتهابی دارد، و اگر رسوب آن با قرمز کونگو رنگ‌آمیزی شود آمیلوئید β_2M را می‌توان یافت. گاه رسوبات احشایی آمیلوئید β_2M در جهاز گوارشی، قلب، تاندون‌ها، و بافت‌های زیرپوستی کفل‌ها پدید می‌آیند (اگرچه این حالت شیوع کمتری دارد). درمانی اختصاصی برای آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ وجود ندارد، اما توقف دیالیز پس از [پیوند] آلوگرافت کلیه ممکن است موجب بهبود نشانه‌های بیماری شود.

چکیده

تشخیص آمیلوئیدوز باید در بیمارانی مبتلا به موارد ناموجه نفروپاتی، کاردیومیوپاتی (به ویژه همراه با سوء کارکرد دیاستولی)، نوروپاتی (چه محیطی و چه خودمختار)، آرتروپاتی، و بزرگی زبان و اکیموزهای دور کاسه چشم^۲ مد نظر باشد. فیبریل‌های آمیلوئید را می‌توان در [نمونه‌های] آسیب‌شناسی اندام‌های درگیر یا چربی اسپیره‌شدهٔ شکم با رنگ‌آمیزی قرمز کونگو شناسایی کرد. تعیین دقیق نوع بیماری به کمک ترکیبی از آزمون‌های ایمونولوژیک، بیوشیمیایی، و ژنتیکی، در انتخاب درمان مناسب اهمیت اساسی دارد (شکل ۱-۱۳۷). آمیلوئیدوز سیستمیک نباید به

عنوان اختلالی غیرقابل‌درمان در نظر گرفته شود، زیرا درمان دارویی ضد سلول پلاسمایی در بیماری AL بسیار مؤثر است و درمان‌های هدفمند برای بیماری‌های AA و ATTR در حال ایجاد هستند. در مبتلایان به این بیماری‌های نادر، مراکز مرجع ثالثیه می‌توانند تکنیک‌های تشخیصی تخصصی را در اختیار بگذارند و تجارب بالینی را در دسترس قرار دهند.

آرتريت‌های عفونی ۱۵۷

Lawrence C. Madoff

اگرچه استافیلوکوک طلایی، نیسریا گونوره‌ئی و سایر باکتری‌ها شایع‌ترین علل آرتريت عفونی هستند، ولی میکوباکتریوم‌ها، اسپيروکت‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌های مختلف نیز می‌توانند باعث عفونت مفصل شوند (جدول ۱-۱۵۷). از آنجا که عفونت باکتریایی حاد می‌تواند به سرعت غضروف مفصلی را تخریب کند، کلیه مفاصل ملتهب بایستی به منظور رد پدیده‌های غیرعفونی و تعیین درمان ضد میکروبی مناسب و اقدامات درناژ، بدون فوت وقت مورد ارزیابی قرار گیرند. برای کسب اطلاعات بیشتر درباره آرتريت‌های عفونی ناشی از ارگانسیم‌های خاص، خواننده به فصول مربوط به آن ارگانسیم‌ها ارجاع داده می‌شود.

عفونت باکتریایی حاد نوعاً یک مفصل منفرد یا چند مفصل را درگیر می‌کند. منوآرتريت یا اولیگوآرتريت تحت‌حاد یا مزمن دلالت بر عفونت میکوباکتریایی یا قارچی دارد؛ التهاب دوره‌ای در سیفیلیس، بیماری لایم و آرتريت واکنشی به دنبال عفونت‌های روده‌ای و اورتريت کلامیدیایی دیده می‌شود. التهاب چندمفصلی حاد به صورت یک واکنش ایمونولوژیک در خلال سیر آندوکاردیت، تب روماتیسمی، عفونت نیسریایی منتشر و هپاتیت B حاد روی می‌دهد. باکتری‌ها و ویروس‌ها گاه باعث عفونت مفاصل متعدد می‌شوند؛ باکتری‌ها در بیشتر موارد در اشخاص مبتلا به آرتريت روماتوئید ایجاد عفونت می‌کنند.

۱- یعنی بیشینهٔ وزن مولکولی که غشاء می‌تواند از خود عبور دهد - مترجم.

وارد مفصل می‌شوند. در عفونت هماتوزن (با منشاء خونی)، باکتری‌ها از مویرگ‌های سینوویال - که فاقد هر گونه غشای پایه محدودکننده هستند - فرار کرده و در عرض چند ساعت باعث تحریک ارتشاح نوتروفیل‌ها در سینوویوم می‌شوند. نوتروفیل‌ها و باکتری‌ها وارد فضای مفصل می‌شوند؛ بعداً باکتری‌ها به غضروف مفصلی می‌چسبند. در نتیجه افزایش فشار درون مفصلی، آزادشدن پروتئازها و سیتوکین‌ها از کندروسیت‌ها و ماکروفاژهای سینوویال، و تهاجم باکتری‌ها و سلول‌های التهابی به غضروف، تجزیه غضروف در عرض ۴۸ ساعت آغاز می‌شود. بررسی‌های هیستولوژیک نشانگر باکتری‌های مفروش‌کننده سینوویوم و غضروف و نیز آبه‌هایی هستند که به درون سینوویوم، غضروف و - در موارد شدید - استخوان زیرغضروبی گسترش می‌یابند. پرولیفراسیون سینوویال منجر به تشکیل یک پانوس بر روی غضروف می‌شود، و ترومبوز عروق ملتهب سینوویال روی می‌دهد. عوامل باکتریایی که به نظر می‌رسد در بیماری‌زایی آرتریت عفونی اهمیت داشته باشند، عبارت‌اند از عوامل چسبانندهٔ مختلف متصل به سطح^۲ در استافیلوکوک طلایی - که موجب اتصال [میکروب] به غضروف می‌شوند - و آندوتوکسین‌هایی که باعث پیشبرد روند اضمحلال غضروف با واسطهٔ کندروسیت می‌شوند.

میکروب‌شناسی

انتشار خونی عفونت شایع‌ترین روش در کلیه گروه‌های سنی است، و تقریباً همهٔ باکتری‌های بیماریزا قابلیت ایجاد آرتریت سپتیک را دارند. در شیرخواران استرپتوکوک‌های گروه B، باسیل‌های روده‌ای گرم منفی و استافیلوکوک طلایی شایع‌ترین پاتوژن‌ها هستند. از زمان پیدایش واکسن هموفیلوس آنفلوآنزا، استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک پیوژن (استرپتوکوک گروه A)، و - در برخی مراکز - *Kingella kingae*، در کودکان زیر ۵ سال علت غالب عفونت به شمار می‌روند. در میان بزرگسالان جوان و افراد در سنین بلوغ، نیسریاگونه‌های شایع‌ترین ارگانیزم مسئول است. استافیلوکوک طلایی مسئول بیشتر موارد غیرگونوکوکی در بزرگسالان در کلیه سنین است؛ باسیل‌های گرم منفی،

رویکرد به بیمار: آرتریت عفونی

آسپیراسیون مایع سینوویال (یک جزء مهم و اساسی در ارزیابی مفاصل بالقوه عفونت‌یافته) می‌تواند در بیشتر موارد از طریق قراردادن یک سوزن دارای سوراخ بزرگ درون منطقه‌ای که از بیشترین میزان تموج^۱ یا حساسیت نسبت به لمس برخوردار است یا از طریق ناحیه‌ای که بیش از بقیه در دسترس قرار دارد، بدون دشواری به انجام برسد. در افوزیون‌های هیپ و گاه شانه و سایر مفاصل که تعیین محل آنها دشوار است، می‌توان از اولتراسونوگرافی یا فلوتوروسکوپی به عنوان راهنمای آسپیراسیون استفاده کرد. مایع سینوویال طبیعی محتوی کمتر از ۱۸۰ سلول (عمدتاً سلول‌های تک‌هسته‌ای) در میکرولیتر است. شمارش سلول سینوویال با میانگین $100,000/\mu L$ (از $25,000/\mu L$ تا $250,000/\mu L$) با بیش از ۹۰٪ نوتروفیل، مشخصهٔ عفونت‌های باکتریایی حاد است. آرتریت ناشی از بلور، آرتریت روماتوئید و سایر آرتریت‌های التهابی غیرعفونی معمولاً با کمتر از ۳۰,۰۰۰ تا ۵۰,۰۰۰ سلول در میکرولیتر همراهند؛ شمارش سلولی $10,000/\mu L$ تا $30,000/\mu L$ با ۷۰-۵۰٪ نوتروفیل و بقیه لنفوسیت، در عفونت‌های میکروباکتریایی و قارچی شایع است. تشخیص قطعی یک روند عفونی بر اساس شناسایی پاتوژن در گستره‌های رنگ‌آمیزی‌شدهٔ مایع سینوویال، جداسازی پاتوژن از کشت‌های مایع سینوویال و خون، و ردیابی اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌های میکروبی از طریق سنجش‌های وابسته به تقویت اسید نوکلئیک (NAA)^۲ و تکنیک‌های ایمونولوژیک قرار دارد.

آرتریت باکتریایی حاد

بیماری‌زایی

باکتری‌ها از طریق جریان خون، از یک ناحیه عفونی مجاور در استخوان یا بافت نرم یا از طریق تلقیح مستقیم در حین عمل جراحی، تزریق، گزش توسط حیوان یا انسان، یا ضربه^۳

1- fluctuation

2- nucleic acid amplification

3- trauma

4- surface-associated adhesins

جدول ۱-۱۵۷ تشخیص افتراقی سندرم‌های آرتریت		
آرتریت تک‌مفصلی حاد	آرتریت تک‌مفصلی مزمن	آرتریت چندمفصلی
استافیلوکوک طلایی	میکوباکتریوم توبرکولوز	نیسریا منتزیتیدیس
استریوتوکوک پنومونیه	میکوباکتریوم‌های غیرتوبرکولوزی	نیسریا گونوره‌نی
استریتوکوک‌های β -همولیتیک	بورلیا برگدورفری	آرتریت باکتریایی غیرگونوکوکی
باسیل‌های گرم-منفی	تروپونما پالیدوم	آندوکاردیت باکتریایی
نیسریا گونوره‌نی	گونه‌های کانیدیا	گونه‌های کانیدیا
گونه‌های کانیدیا	اسپوروتریکس شنکی	بیماری پونسه (Poncet's dis.) (رومانیسم سلی)
آرتریت ناشی از بلور	کوکسید بونیل‌س ایمیتیس	ویروس هپاتیت B
شکستگی	بلاستومیسس درماتیتیدیس	بارو ویروس B19
همارتروز	گونه‌های آسپرژیلوس	HIV
جسم خارجی	کریبتوکوک نو فورماس	ویروس لقو تر ویبیک T انسانی نوع I
استئوآرتریت	گونه‌های نوکاردیا	ویروس سرخچه
نکروز ایسکمیک	گونه‌های بروسلا	ویروس‌های منتقله توسط بندبایان
آرتریت روماتوئید تک‌مفصلی	بیماری Legg-Calvé-Perthes	شعله‌وری بیماری سلول داسی
	استئوآرتریت	آرتریت واکنشی
		بیماری سرم
		تب روماتیسمی حاد
		بیماری التهابی روده
		لوبوس اریتمانوی سیستمیک
		آرتریت روماتوئید/بیماری استیل (Still's disease)
		سایر واسکولیت‌ها
		سارکوئیدوز

چنگ‌زدن گربه و سایر جانوران می‌تواند *Pasteurella multocida* یا *Bartonella henselae* را مستقیماً به درون مفصل یا خون وارد کند، و گزش توسط انسان می‌تواند *Eikenella corrodens* یا سایر اجزای فلور دهان را وارد کند. ورود یک جسم تیز از کفش به پا با آرتریت ناشی از پسودومونا آئروژینوزاً مرتبط است.

آرتریت باکتریایی غیرگونوکوکی

اپیدمیولوژی اگرچه عفونت‌های هماتوژن با ارگاناسم‌های بیماری‌زا مانند استافیلوکوک طلایی، هموفیلوس آنفلوآنزا و استریوتوکوک پیون در اشخاص سالم روی می‌دهند، ولی در بسیاری از موارد آرتریت سپتیک یک استعداد زمینه‌ای در میزبان وجود دارد. بیماران مبتلا به

پنوموکوک‌ها، استریوتوکوک‌های β -همولیتیک (به‌ویژه گروه‌های A و B، ولی هم‌چنین گروه‌های C، G، و F) نزد یک سوم موارد در بزرگسالان مسن‌تر - به‌ویژه مبتلایان به ناخوشی‌های زمینه‌ای همزمان^۱ - در ایجاد عفونت دخالت دارند.

عفونت‌های متعاقب اقدامات جراحی یا زخم‌های نافذ در بیشتر موارد ناشی از استافیلوکوک طلایی و گاه سایر باکتری‌های گرم مثبت یا باسیل‌های گرم منفی هستند. عفونت با استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی نامعمول است، مگر به دنبال نصب پروتز مفصل یا آرتروسکوپی. ارگاناسم‌های بیهوازی، اغلب همراه با باکتری‌های هوازی یا اختیاری، به دنبال گزش^۲ توسط انسان و زمانی که زخم‌های ناشی از (به پهلوی) خوابیدن درازمدت^۳ و آبسه‌های داخل شکمی به درون مفاصل مجاور گسترش می‌یابند، یافت می‌شوند. عفونت‌های چندمیکروبی بر روی جراحات‌های ضربه‌ای^۴ که به شدت آلوده هستند، سوار می‌شوند، گزش و

1- comorbidities

۲- گازگرفتگی

3- decubitus ulcers

4- traumatic: ناشی از ضربه یا آسیب



شکل ۱-۱۵۷ آرتریت سپتیک حاد مفصل

استرنوکلاویکولار. یک مرد در دهه پنجم زندگی‌اش که سابقهٔ سیروز داشت، با آغاز جدید تب و درد بخش پایینی گردن رجوع کرد. او سابقه‌ای از مصرف داروی درون وریدی یا نصب قبلی کاتتر نداشت. در معاینه فیزیکی زردی و یک ناحیه متورم دردناک بر روی مفصل استرنوکلاویکولار چپ مشخص بودند. در کست خون هنگام پذیرش بیمار استرپتوکوک گروه B رشد کرد. بیمار پس از درمان با پنی سیلین درون وریدی بهبود یافت.

متوسط تا شدید که به طور یکنواخت در اطراف مفصل وجود دارد، افوزیون، گرفتگی عضلانی و کاهش دامنه حرکت مفصل. تب در محدوده 38.3°C تا 38.9°C (101°F تا 102°F) و گاه بالاتر شایع است، ولی در برخی از موارد ممکن است وجود نداشته باشد، به ویژه در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، نارسایی کلیوی یا کبدی، یا اختلالاتی که نیازمند درمان با عوامل سرکوبگر ایمنی هستند. معمولاً تورم و التهاب مفصل در معاینه آشکار است، مگر در مواردی که مفصل در عمق بدن قرار گرفته باشد، مانند مفصل هیپ، شانه یا ساکروایلیاک. سلولیت، بورسیت و استئومیلیت حاد - که ممکن است یک تابلوی بالینی مشابه ایجاد کنند - بایستی از آرتریت سپتیک افتراق داده شوند، با توجه به اینکه در این موارد دامنه حرکت مفصل بزرگتر و میزان تورم کمتر از حدی است که کل محیط [مفصل] را در بر بگیرد. کانون‌های عفونت برون مفصلی، مانند یک کورک یا پنومونی، بایستی جستجو شوند. لکوسیتوز در خون محیطی همراه با انحراف (shift) به چپ و افزایش سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) یا CRP شایع هستند.

آرتریت روماتوئید دارای بیشترین میزان بروز آرتریت عفونی - در بیشتر موارد ثانوی به استافیلوکوک طلایی - هستند، که دلیل آن التهاب مزمن مفاصل، درمان با گلوکوکورتیکوئید و تلاشی (فساد) مکرر ندول‌های روماتوئید، زخم‌های واسکولیتی و پوست روی مفاصل تغییر شکل یافته است. دیابت قندی، درمان با گلوکوکورتیکوئید، دیالیز خونی و بدخیمی، همگی با افزایش خطر عفونت با استافیلوکوک طلایی و باسیل‌های گرم منفی همراهند. مهارگرهای فاکتور نکروز تومور (TNF) (etanercept و infliximab)، که به طور فزاینده‌ای برای درمان آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند، زمینه را برای عفونت‌های میکوباکتریایی و احتمالاً سایر عفونت‌های باکتریایی چرک‌زا مستعد می‌کنند و می‌توانند با آرتریت سپتیک در این افراد همراه باشند. عفونت‌های پنوموکوک عارضهٔ الکلیسم، کمبودهای ایمنی هومورال و هموگلوبینوپاتی‌ها هستند. پنوموکوک‌ها، سالمونلا، و هموفیلوس آنفلوآنزا موجب آرتریت سپتیک در اشخاص آلوده به HIV می‌شوند. اشخاص مبتلا به کمبود اولیهٔ ایمونوگلوبولین در خطر آرتریت میکوپلاسمایی قرار دارند، که اگر تتراسیکلین و درمان جایگزینی با ایمونوگلوبولین درون وریدی (IVIg) فوراً تجویز نشوند، منجر به صدمهٔ دائمی مفصل می‌شود. مصرف‌کنندگان داروهای درون وریدی عفونت‌های استافیلوکوک و استرپتوکوک را از فلور خودشان و عفونت‌های ناشی از پسودومونا و سایر عفونت‌های گرم منفی را از داروها و لوازم مربوط به تزریق آنها کسب می‌کنند.

تظاهرات بالینی حدود ۹۰٪ بیماران با درگیری یک مفصل منفرد رجوع می‌کنند: در بیشتر موارد زانو، با شیوع کمتر هیپ، و با شیوع باز هم کمتر شانه، مچ دست یا آرنج. مفاصل کوچک دست بیشتر احتمال دارد که به دنبال تلقیح مستقیم یا گزش مبتلا شوند. در میان مصرف‌کنندگان داروهای درون وریدی، عفونت مهره‌ها، مفاصل ساکروایلیاک یا استرنوکلاویکولار (شکل ۱-۱۵۷) شایعتر از عفونت اسکلت ضمیمه‌ای^۱ است. عفونت چندمفصلی در بیشتر موارد در میان مبتلایان به آرتریت روماتوئید یافت می‌شود و ممکن است به یک حمله شعله‌وری بیماری زمینه‌ای شباهت داشته باشد.

تابلوی معمول بیماری شامل این موارد است: درد

درمان

آرتریت باکتریایی غیرگنوکوکی

رادیوگرافی‌های ساده نشانگر شواهد تورم بافت نرم، پهن‌شدگی فضای مفصلی و جابجایی صفحات بافتی به وسیلهٔ کپسول اتساع‌یافته هستند. نازک‌شدن فضای مفصلی و خوردگی‌های استخوانی بر عفونت پیشرفته و پیش‌آگهی نامطلوب دلالت دارند. اولتراسون برای تشخیص افوزیون در هیپ سودمند است، و توموگرافی کامپیوتری (CT) یا تصویرسازی از طریق رزونانس مغناطیسی (MRI) می‌توانند عفونت‌های مفصل ساکروایلیاک، مفصل استرنوکلاویکولار و مهره را به خوبی نشان دهند.

یافته‌های آزمایشگاهی

قبل از تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها، نمونه‌هایی از خون محیطی و مایع سینوویال بایستی تهیه شوند. کشت خون مثبت نزد تا ۷۰-۵۰٪ موارد عفونت با استافیلوکوک طلایی یافت می‌شود، ولی فراوانی آن در عفونت‌های ناشی از سایر ارگانیسم‌ها کمتر است. مایع سینوویال کدر، محتوی خون و سرم یا آشکارا چرکی است. گستره‌هایی که رنگ‌آمیزی گِرم شده‌اند، وجود تعداد زیاد نوتروفیل‌ها را تأیید می‌کنند. سطح پروتئین تام و لاکتات دهیدروژناز در مایع سینوویال افزایش می‌یابد، و سطح گلوکز پایین می‌آید؛ اما این یافته‌ها برای عفونت اختصاصی نیستند، و این سنجش‌ها برای رسیدن به تشخیص الزامی نمی‌باشند. مایع سینوویال باید از نظر وجود بلور مورد آزمایش قرار گیرد، زیرا نفرس و نفرس کاذب از نظر بالینی ممکن است شبیه آرتریت سپتیک باشند، و عفونت و بیماری ناشی از بلور گاه با هم روی می‌دهند. در تقریباً سه‌چهارم عفونت‌های استافیلوکوک طلایی و استرپتوکوک و ۵۰-۳۰٪ عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی و سایر باکتری‌ها، ارگانیسم‌ها را می‌توان در گستره‌های مایع سینوویال دید. کشت مایع سینوویال در بیش از ۹۰٪ موارد مثبت است. تلقیح مایع سینوویال به درون بطری‌های حاوی محیط مایع برای کشت خون، بازده کشت را افزایش می‌دهد، به ویژه اگر عامل بیماریزا یک ارگانیسم بی‌میل به (بیزاز از) غذا باشد یا بیمار در حال دریافت یک آنتی‌بیوتیک باشد. سنجش‌های وابسته به NAA برای DNA باکتریایی، چنانچه در دسترس باشند، می‌توانند در تشخیص آرتریت باکتریایی ناقص درمان شده یا دارای کشت منفی سودمند باشند.

تجویز فوری آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک و درناژ مفصل مبتلا می‌تواند جلوی تخریب غضروف، آرتریت دژنراتیو پس از عفونت و ناپایداری یا تغییر شکل مفصل را بگیرد. پس از تهیه نمونه‌های کشت خون و مایع سینوویال، آنتی‌بیوتیک‌های آزمایشی (تجربی) - که علیه باکتری‌های موجود در گستره‌ها یا علیه پاتوژن‌های احتمالی عمل می‌کنند - با در نظر گرفتن سن و عوامل خطر موجود در بیمار، بایستی تجویز شوند. درمان اولیه باید مشتمل بر تجویز داخل‌وریدی داروهای باکتری‌کش^۱ باشد؛ تزریق آهستهٔ مستقیم آنتی‌بیوتیک‌ها درون مفصل برای دستیابی به سطح کافی دارو در بافت و مایع سینوویال لازم نیست. تزریق داخل‌وریدی یک سفالوسپورین نسل سوم مانند سفوتاکسیم (۱g هر ۸ ساعت) یا سفتریاکسون (۱-۲g هر ۲۴ ساعت) بیشتر عفونت‌های کسب‌شده از جامعه را در بزرگسالان هنگامی که گسترهٔ تهیه‌شده هیچ ارگانیسمی را نشان نمی‌دهد، به میزان کافی پوشش تجربی (عملی) می‌دهد. اگر کوکسی‌های گرم - مثبت در گستره وجود داشته باشند، تزریق داخل‌وریدی وانکومایسین (۱g هر ۱۲ ساعت) به کار می‌رود. اگر استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین یک پاتوژن نامحتمل باشد، مثلاً هنگامی که این ارگانیسم در جامعه پخش نشده باشد، اگزاسیلین یا نفسیلین^۲ (۲g هر ۴ ساعت) باید تجویز شود. افزون بر این، در مصرف‌کنندگان داروهای درون‌وریدی یا سایر بیمارانی که در آنان پseudomona آئروژینوزا^۳ ممکن است عامل مسئول عفونت باشد، یک آمینوگلیکوزید یا سفالوسپورین نسل سوم باید تجویز شود.

درمان قطعی براساس تشخیص (هویت) و تعیین حساسیت باکتری جداسده در کشت نسبت به آنتی‌بیوتیک، قرار دارد. عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک‌ها با اگزاسیلین، نفسیلین یا وانکومایسین به مدت ۴ هفته تحت درمان قرار می‌گیرند. عفونت‌های پنوموکوکی و استرپتوکوکی ناشی از ارگانیسم‌های حساس به پنی‌سیلین، به ۲ هفته درمان با پنی‌سیلین G (۲ میلیون واحد درون‌وریدی هر ۴ ساعت) پاسخ می‌دهند. عفونت‌های ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا و سویه‌های استرپتوکوک پنومونیه که به پنی‌سیلین مقاوم

1- fastidious

2- bactericidal

3- nafcillin

تلاشی را در جانوران آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد، ولی هنوز هیچ تجربه بالینی‌ای این رویکرد را در انسان مورد ارزیابی قرار نداده است.

آرتریت گنوکوکی

اپیدمیولوژی اگرچه میزان بروز آرتریت گنوکوکی (فصل ۱۸۱) در سالیان اخیر کاهش یافته است، ولی این بیماری مسئول تا ۷۰٪ حملات آرتریت عفونی در اشخاص زیر ۴۰ سال در ایالات متحده بوده است. آرتریت ناشی از نیسریاگونورهی یکی از پیامدهای باکتریی ناشی از عفونت گنوکوکی یا، در موارد بیشتر، ناشی از کلونیزاسیون بدون علامت گنوکوک در مخاط پیشابراه، گردن رحم یا حلق است. زنان در خلال قاعدگی یا آبستنی در معرض بیشترین خطر قرار دارند و روی هم‌رفته ۲-۳ برابر بیش از مردان احتمال دارد که مبتلا به عفونت منتشر گنوکوکی (DGI) و آرتریت شوند. اشخاص مبتلا به کمبود اجزاء کمپلمان، به ویژه اجزاء نهایی، مستعد حملات راجعه گنوکوسمی هستند. سویه‌هایی از گنوکوک که بیشترین احتمال ایجاد DGI را دارند، شامل آنهایی هستند که در کشت کولونی‌های شفاف ایجاد می‌کنند، دارای پروتئین غشای خارجی از نوع IA هستند، یا از نوع AUH-auxotroph می‌باشند.

تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی

تظاهر DGI سندرمی است متشکل از تب، لرز، راش و نشانه‌های مفصلی. تعداد اندکی از پاپولهایی که به سمت پوستولهای خونریزی‌دهنده پیشرفت می‌کنند، بر روی تنه و سطوح اکستانسور بخش دیستال اندام‌ها ایجاد می‌شوند. آرتریت مهاجر و تنوسینوویت زانو، دست، مچ دست، پا و مچ پا بارز هستند. اعتقاد بر آن است که ضایعات پوستی و یافته‌های مفصلی نتیجه یک واکنش ایمنی نسبت به گنوکوک‌های در گردش و رسوبات مجموعه‌های ایمنی در بافت‌ها هستند. بدین ترتیب، کشت‌های مایع سینوویال همواره و به‌طور ثابت منفی و کشت‌های خون در کمتر از ۴۵٪ بیماران مثبت هستند. تهیه مایع سینوویال از مفاصل ملتهب ممکن است دشوار باشد، و مایع سینوویال معمولاً محتوی فقط ۲۰,۰۰۰-۱۰,۰۰۰ لکوسیت در میکرولیتر

هستند، با سفوتاکسیم یا سفتریاکسون به مدت ۲ هفته تحت درمان قرار می‌گیرند. بیشتر عفونت‌های گرم منفی روده‌ای را می‌توان با تزریق داخل‌وریدی یک سفالوسپورین نسل دوم یا سوم به مدت ۳-۴ هفته یا با یک فلوتوروکینولون، مانند لووفلوکساسین^۱ (۵۰۰ mg) درون‌وریدی یا خوراکی هر ۲۴ ساعت، درمان کرد. عفونت پسودومونا آئروژینوزا را باید با دست‌کم ۲ هفته درمان ترکیبی با یک آمینوگلیکوزید به اضافه یک پنی‌سیلین با طیف گسترده مانند mezlocillin (۳ g داخل‌وریدی هر ۴ ساعت) یا یک سفالوسپورین ضد پسودومونا مانند ceftazidime (۱ g داخل‌وریدی هر ۸ ساعت)، تحت درمان قرار داد. اگر این رژیم درمانی توسط بیمار تحمل شود، برای ۲ هفته دیگر ادامه داده می‌شود؛ به عنوان یک روش جایگزین می‌توان از یک فلوتوروکینولون مانند سیپروفلوکساسین (۷۵۰ mg خوراکی ۲ بار در روز) به تنهایی یا همراه با پنی‌سیلین یا سفالوسپورین به جای آمینوگلیکوزید استفاده کرد.

تخلیه به‌موقع چرک و خرده‌های نکروتیک مفصل عفونت‌یافته، برای دستیابی به یک نتیجه مطلوب مورد نیاز است. آسپیراسیون سوزنی مفصلی که به آسانی در دسترس قرار دارند (مانند زانو)، چنانچه فضاها^۲ یا ذرات موجود در مفصل مانع از آن نشوند که فشار کامل از روی مفصل برداشته شود، ممکن است کفایت کند. اگر آسپیراسیون سوزنی مکرر نتواند نشانه‌های بیماری را از بین برده، حجم افزون و تعداد سلول‌های سفید مایع سینوویال را کاهش داده و باکتری‌ها را از گستره‌ها و کشت‌ها پاکسازی کند، می‌توان از درناژ و لاواژ آرتروسکوپی در ابتدای امر یا در عرض چند روز استفاده کرد. در برخی از موارد، برای برداشت حجرات و سینوویوم، غضروف یا استخوان عفونت‌یافته فاسد، آرتروتومی مورد نیاز است. آرتریت سپتیک هیپ به آرتروتومی بهترین پاسخ را می‌دهد، به ویژه در کودکان کم‌سن و سال که در آنان عفونت حیات سر استخوان ران را به‌خطر می‌اندازد. مفاصل عفونی نیازی به بی‌حرکت‌سازی ندارند، مگر برای مهار درد پیش از تسکین نشانه‌های بیماری به وسیله درمان. از وارد آوردن فشار وزن بدن به مفصل بایستی تا فروکش کردن علائم التهاب پرهیز شود، ولی برای حفظ تحرک کامل مفصل انجام مکرر حرکات پاسیو لزوم دارد. با وجود آن که افزودن گلوکوکورتیکوئیدها به درمان آنتی‌بیوتیکی پی‌آمد (عاقبت) آرتریت ناشی از استافیلوکوک

1- lovfloxacin

2- loculations

است.

آرتریت سبتیک گنوکوکی کمتر از سندرم DGI شایع است و همیشه به دنبال DGI - که در یک سوم بیماران تشخیص داده نمی‌شود - ایجاد می‌شود. معمولاً یک مفصل منفرد - مانند هیپ، زانو، مچ پا یا مچ دست - مبتلا می‌شود. مایع سینوویال محتوی بیش از ۵۰,۰۰۰ لکوسیت در میکرولیتر به آسانی قابل بدست آوردن است؛ گنوکوک فقط در برخی موارد در گستره‌های رنگ‌آمیزی شده با گرم آشکار است، و کشت‌های مایع سینوویال در کمتر از ۴۰٪ موارد مثبت هستند. کشت‌های خون تقریباً همیشه منفی هستند. از آنجا که جداسازی گنوکوک از مایع سینوویال و خون دشوار است، نمونه‌های کشت بایستی از مناطق مخاطی بالقوه عفونی تهیه شوند. کشت‌ها و گستره‌های رنگ‌آمیزی شده با گرم که از ضایعات پوستی تهیه شده‌اند، گاه مثبت هستند. کلیه نمونه‌های کشت باید مستقیماً بر روی محیط آگار Thayer-Martin یا در محیط انتقالی خاص (در همان محل بستر بیمار) قرار داده شده و فوراً در اتمسفر CO₂ ۵٪ - مانند شرایط موجود در یک ظرف دهانه‌گشاد شمعی (candle jar) - به آزمایشگاه میکروب‌شناسی منتقل شوند. سنجش‌های وابسته به NAA در تشخیص DNA ی گنوکوکی در مایع سینوویال بی‌نهایت حساس هستند. بهبود قابل ملاحظه نشانه‌های بیماری در عرض ۲۴-۱۲ ساعت پس از آغاز درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب، تشخیص بالینی سندرم DGI را در صورتی که کشت منفی باشد، تقویت می‌کند.

درمان

آرتریت گنوکوکی

درمان اولیه عبارت است از سفتریاکسون (۱g داخل‌وریدی یا داخل عضلانی هر ۲۴ ساعت) برای پوشش دادن ارگانیسم‌های احتمالی مقاوم به پنی‌سیلین. زمانی که علائم موضعی و سیستمیک بیماری آشکارا رو به بهبودی گذاشتند و چنانچه حساسیت میکروب مربوطه اجازه دهد، دوره ۷ روزه درمان را می‌توان با یک داروی خوراکی مانند سیپروفلوکساسین (۵۰۰mg دو بار در روز) تکمیل کرد. اگر ارگانیسم‌های حساس به پنی‌سیلین از کشت جدا شده باشند، آموکسی‌سیلین (۵۰۰mg سه بار در روز)، می‌تواند مورد

استفاده قرار گیرد. آرتریت چرکی معمولاً به اسپیراسیون سوزنی فواصل مبتلا و ۷-۱۴ روز درمان با آنتی‌بیوتیک پاسخ می‌دهد. لاواژ آرتروسکوپی یا آرتروتومی به ندرت مورد نیاز است. بیماران مبتلا به عفونت گنوکوکی منتشر بایستی برای عفونت کلامیدیا تراکوماتیس تحت درمان قرار گیرند، مگر آن که این عفونت از طریق آزمون‌های مناسب رد شود.

این نکته قابل توجه است که نشانه‌های آرتریتی مشابه آنچه در DGI دیده می‌شود، در مننگوکوکسمی روی می‌دهند. در این زمینه یک سندرم درماتیت - آرتریت، منوآرتریت چرکی، و پلی‌آرتریت واکنشی توصیف شده‌اند. کلیه این موارد به درمان با پنی‌سیلین داخل‌وریدی پاسخ می‌دهند.

آرتریت اسپروکتی

بیماری لایم

بیماری لایم^۱ (فصل ۲۱۰) که ناشی از عفونت با اسپروکت *Borrelia burgdorferi* است، موجب ایجاد آرتریت نزد تا ۶۰٪ اشخاص درمان‌نشده می‌گردد. آرتراالژی و میالژی متناوب، ولی نه آرتریت، در عرض چند روز تا چند هفته پس از تلقیح اسپروکت به وسیله کنه^۲ *Ixodes* ایجاد می‌شوند. بعداً، سه الگوی بیماری مفصل یافت می‌شوند: (۱) پنجاه درصد اشخاص درمان‌نشده حملات متناوب منوآرتریت یا اولیگوآرتریت با درگیری زانو و سایر مفاصل بزرگ را تجربه می‌کنند. نشانه‌های بیماری بدون درمان در عرض چند ماه فروکش کرده و شعله‌ور می‌شوند، و هر سال ۲۰-۱۰٪ بیماران نشانه‌های مفصلی را از دست می‌دهند. (۲) در بیست درصد اشخاص درمان‌نشده یک الگوی فروکش کردن و شعله‌وری آرتراالژی ایجاد می‌شود. (۳) ده درصد بیماران درمان‌نشده به سینوویت التهابی مزمن مبتلا می‌شوند که منجر به ضایعات خورنده و تخریب مفصل می‌شود. آزمون‌های سرولوژیک ویژه آنتی‌بادی‌های IgG ضد *B. burgdorferi* در بیش از ۹۰٪ افراد مبتلا به آرتریت لایم مثبت هستند، و یک سنجش وابسته به NAA می‌تواند

1- Lyme dis.

۲- یک جنس از کنه‌ها (ticks) که انگل انسان و سایر جانوران است - مترجم.

DNA بورلیا را در ۸۵٪ موارد تشخیص دهد.

پنی سیلین در این مورد کمک کننده نیست.

آرتریت میکوباکتریایی

بیماری لایم

درمان

آرتریت لایم عموماً به خوبی به درمان پاسخ می دهد. یک رژیم متشکل از داکسی سیکلین خوراکی (۱۰۰mg دو بار در روز برای ۳۰ روز)، آموکسی سیلین خوراکی (۵۰۰mg چهار بار در روز برای ۳۰ روز)، یا سفتریاکسون تزریقی (۲g در روز برای ۲-۴ هفته) توصیه می شود. احتمال آن وجود ندارد که بیمارانی که به در مجموع ۲ ماه درمان خوراکی یا ۱ ماه درمان تزریقی پاسخ نمی دهند از درمان آنتی بیوتیکی اضافی سود ببرند، و این بیماران با داروهای ضد التهابی یا برداشت سینیوویوم^۱ تحت درمان قرار می گیرند. شکست برنامه درمانی با ویژگی های میزبان مانند ژنوتیپ HLA-DR4، واکنش دهنی پابرجا نسبت به OspA (پروتئین سطحی خارجی A)، و وجود hLFA-1^۲ (که با OspA واکنش متقاطع نشان می دهد)، در ارتباط است.

آرتریت سیفیلیسی

تظاهرات مفصلی در مراحل مختلف سیفیلیس روی می دهند (فصل ۲۰۶). در سیفیلیس مادرزادی زودرس، تورم اطراف مفصلی و بی حرکتی اندام های مبتلا (فلج کاذب Parrot) جزء عوارض استوئوکوندريت استخوان های بلند هستند. مفصل Clutton - یک تظاهر دیررس سیفیلیس مادرزادی که نوعاً بین ۸ و ۱۵ سالگی ایجاد می شود - ناشی از سینیوویت بدون درد مزمن همراه با افوزیون مفاصل بزرگ (به ویژه زانو و آرنج) است. سیفیلیس ثانویه ممکن است با آرترالژی، آرتریت متقارن زانو و مچ پا و گاه شانه و مچ دست، و ساکروایلئیت همراه باشد. آرتریت سیری تحت حاد تا مزمن دارد و با پلئوسیتوز مختلط تک هسته ای و نوتروفیلی مایع سینیوویال همراه است (شمارش تیپیک سلولی، ۵,۰۰۰ تا ۱۵,۰۰۰ در میکرولیتر). مکانیسم های ایمونولوژیک ممکن است در ایجاد آرتریت نقش داشته باشند، و نشانه های بیماری معمولاً به سرعت با درمان توسط پنی سیلین بهبود می یابند. در سیفیلیس ثالثیه، مفصل شارکو^۳ نتیجه از دست رفتن حس منطقه به دلیل تابش دورسالیس است.

آرتریت سلی (فصل ۲۰۲) مسئول تقریباً ۱٪ کلیه موارد سل و ۱۰٪ موارد سل خارج ریوی است. شایعترین تظاهر آن منوآرتریت گرانولوماتوی مزمن است. یک سندرم نامعمول (به نام بیماری Poncet)، یک شکل متقارن واکنشی پلی آرتریت است که اشخاص دچار سل احشایی یا منتشر را مبتلا می کند. هیچ میکوباکتریومی در مفاصل یافت نمی شود، و نشانه های بیماری با درمان ضد سل بهبود می یابند.

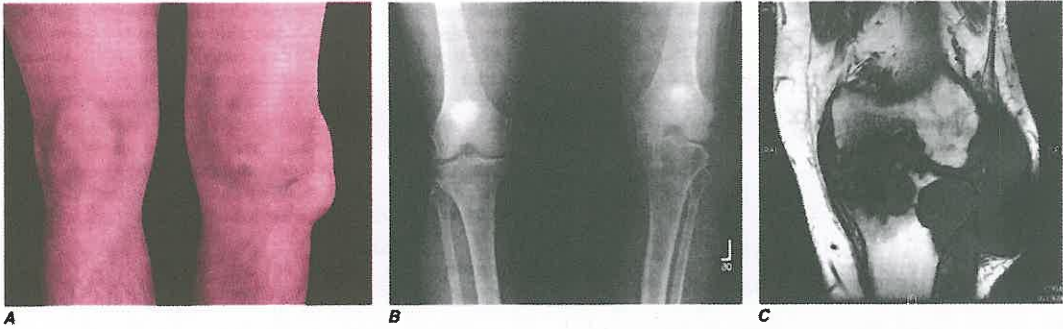
بر خلاف استئومیلیت سلی (فصل ۱۵۸) که نوعاً مهره های سینه ای و کمری را مبتلا می کند (۵۰٪ موارد)، آرتریت سلی عمدتاً مفاصل بزرگ تحمل کننده وزن - به ویژه هیپ، زانو و مچ پا - و فقط در برخی موارد مفاصل کوچکتری را که تحمل کننده وزن نیستند، مبتلا می کند. تورم و درد پیشرونده تک مفصلی در عرض چند ماه تا چند سال ایجاد می شوند، و نشانه های سیستمیک فقط در نیمی از کلیه موارد بیماری دیده می شوند. آرتریت سلی به عنوان بخشی از یک عفونت منتشر اولیه یا از طریق روند فعال شدگی دوباره دیررس بیماری (اغلب در اشخاص مبتلا به عفونت HIV یا سایر میزبانان دچار ضعف ایمنی)، روی می دهد. سل ریوی فعال همزمان نامعمول است.

آسپیراسیون مفصل مبتلا مایعی با میانگین تعداد سلولی ۲۰,۰۰۰/μL (که تقریباً ۵۰٪ آنها نوتروفیل هستند)، به دست می دهد. رنگ آمیزی اسید فاست مایع در کمتر از یک سوم موارد با نتیجه مثبت همراه است، و کشت در ۸۰٪ موارد مثبت است. کشت بافت سینیوویال که از طریق بیوپسی تهیه شده است، در تقریباً ۹۰٪ موارد مثبت بوده و نشان دهنده التهاب گرانولوماتو در بیشتر موارد است. روش های NAA می توانند زمان رسیدن به تشخیص را به ۲-۱ روز کاهش دهند. رادیوگرافی نشانگر خوردگی های محیطی در نقاط اتصال سینیوویال، استئوپنی اطراف مفصلی و نهایتاً نازک شدن فضای مفصلی است. درمان آرتریت سلی همان درمان بیماری سل ریوی است، و نیاز به تجویز داروهای متعدد برای ۶-۹ ماه دارد. در افرادی که ایمنی شان سرکوب

1- synovectomy

2- human leukocyte function-associated antigen 1

3- Charcot's j.



شکل ۲-۱۵۷ آرتریت مزمن ناشی از هیستوپلازما کپسولاتوم در زانو چپ. (A) یک مرد السالوادوری در دهه هفتم زندگی‌اش با سابقه درد پیشرونده زانو و اشکال در راه رفتن برای سالیان متمادی رجوع کرد. او ۷ سال پیش از رجوع به دلیل پارگی منیسک تحت آرتروسکوپی قرار گرفته بود (بدون بهبودی) و چندین بار تزریق گلوکوکورتیکوئید درون مفصلی داشت. بیمار با گذشت زمان دفرمیتی قابل ملاحظه زانو پیدا کرد (شامل یک افوزیون بزرگ در وجه خارجی [مفصل]). (B) رادیوگرافی زانو نشانگر ناهنجاری‌های متعددی بود که موارد زیر را در بر می‌گرفتند: نازک‌شدگی شدید فضای مفصلی فموروتیبیال در سمت مدیال، چندین کیست بزرگ زیر غضروفی درون تیبیا و بخش (کمپارتمان) کشککی-رانی، یک افوزیون بزرگ در بالای کشکک، و یک توده بزرگ بافت نرم که روی زانو به سمت لاترال نمودار می‌شود. (C) MRI این ناهنجاری‌ها را بیشتر مشخص کرد و ماهیت کیستیک ناهنجاری سمت لاترال زانو را نشان داد. بیوپسی سینوویال نشانگر التهاب مزمن همراه با سلول‌های غول‌آسا بود، و در کشت ۳ هفته پس از تلقیح هیستوپلازما کپسولاتوم رشد کرد. کلیه ضایعات بالینی کیستیک و افوزیون پس از یک سال درمان با اینترکونازول برطرف شدند. بیمار جهت درمان قطعی تحت عمل تعویض کامل زانوی چپ قرار گرفت.

آرتریت قارچی

قارچ‌ها یک علت نامعمول آرتریت تک‌مفصلی مزمن هستند. عفونت مفصلی گرانولوماتو با قارچ‌های دی‌مریفیک (دوشکلی) بومی *Coccidioides immitis*، *Blastomyces dermatidis* و (با شیوع کمتر) هیستوپلازما کپسولاتوم (شکل ۲-۱۵۷) ناشی از انتشار هماتوژن یا گسترش مستقیم از ضایعات استخوانی در افراد مبتلا به بیماری منتشر است. درگیری مفصل یک عارضه نامعمول اسپوروتریکوز (عفونت با *Sporothrix schenckii*) در میان باغبانان و سایر اشخاصی است که با خاک یا جلبک‌های خزه‌ای سروکار دارند. اسپوروتریکوز مفصلی در مردان شش برابر از زنان شایعتر است، و افراد الکلی و سایر میزبانان مبتلا به ناتوانی در معرض خطر عفونت چندمفصلی قرار دارند.

عفونت کاندیدایی یک مفصل منفرد - معمولاً هیپ، زانو یا شانه - ناشی از اقدامات جراحی، تزریقات درون مفصلی یا (در میان بیماران شدیداً بدحال و ناخوش مبتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده مانند دیابت قندی یا نارسایی کلیوی

شده است، مانند کسانی که به عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) مبتلا هستند، دوره درمان طولانی‌تر است. بسیاری از میکوباکتریوم‌های آتیبیک (فصل ۲۰۴) که در آب و خاک یافت می‌شوند، ممکن است آرتریت بی‌سروصدا (بدون درد) مزمن ایجاد کنند. این بیماری ناشی از ضربه و تلقیح مستقیم میکروب در خلال فعالیت‌های کشاورزی، باغداری یا فعالیت‌هایی است که با آب سروکار دارند. مفاصل کوچکتر - مانند انگشتان، مچ دست و زانو - معمولاً مبتلا نمی‌شوند. درگیری غلاف‌های تاندون و بورس‌ها معمول است. گونه‌های میکوباکتریایی درگیر عبارت‌اند از *M. M. terrae*، *M. avium-intracellulare*، *marinum*، *M. chelonae*، *M. fortuitum*، *kansasii*. در بیماران مبتلا به عفونت HIV یا در حال دریافت داروهای سرکوبگر ایمنی، گسترش هماتوژن به مفاصل برای *M. kansasii*، کمپلکس *M. avium* و *M. haemophilum* گزارش شده است. تشخیص معمولاً نیازمند بیوپسی و کشت است، و درمان براساس الگوی حساسیت ضد میکروبی قرار دارد.

ماه‌ها یا سال‌ها پایدار بماند. تزریق داخل‌وریدی ایمونوگلوبولین در برخی موارد خاص کمک‌کننده بوده است. پلی‌آرتريت مهاجر یا منوآرتريت خودمحدودشونده ممکن است در عرض ۲ هفته از پیدایش پاروتيتيد در جریان اوریون، ایجاد شوند؛ این داغ (sequela) بیماری در مردان شایعتر از زنان است. تقریباً ۱۰٪ کودکان و ۶۰٪ زنان پس از عفونت با پاروویروس B19 مبتلا به آرتريت می‌شوند. در بزرگسالان آرتروپاتی گاه بدون تب یا راش روی می‌دهد. درد و خشکی مفصل همراه با تورم (که کمتر بارز است) - عمدتاً در مفاصل دست ولی همچنین در زانو، مچ دست و مچ پا - معمولاً در عرض چند هفته فروکش می‌کند، اگرچه درصد اندکی از زنان به آرتروپاتی مزمن مبتلا می‌شوند.

تقریباً ۲ هفته پیش از آغاز زردی، نزد تا ۱۰٪ اشخاص مبتلا به هپاتیت B حاد یک واکنش شبیه بیماری سرم و باواسطه مجموعه‌های ایمنی که با راش ماکولوپولار، کهیر، تب و آرتراژی همراه است، ایجاد می‌شود. تظاهرات کمتر شایع عبارت‌اند از آرتريت متقارن مفاصل دست، مچ دست، آرنج یا مچ پا، و خشکی صبحگاهی که شبیه حمله شعله‌وری آرتريت روماتويد است. در زمانی که زردی ایجاد می‌شود، نشانه‌های بالا از میان می‌روند. بسیاری از افراد مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت C آرتريت یا آرتراژی پابرجا (مداوم)، هم در حضور و هم در غیاب کرایوگلوبولینمی، را گزارش می‌کنند.

آرتريت دردناک مفاصل بزرگتر اغلب به همراه تب و راش در بسیاری از عفونت‌های ویروسی منتقله توسط بندپایان (شامل عفونت‌های ناشی از ویروس‌های O'nyong-nyong, chikungunya, Mayaro, Ross River و Barmah Forest) دیده می‌شود (فصل ۲۳۳). آرتريت متقارن مفاصل دست و مچ دست ممکن است در خلال دوره نقاهت عفونت با ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی روی دهد. بیماران آلوده به یک آنتروویروس غالباً آرتراژی را گزارش می‌کنند، و اکوویروس از بیماران مبتلا به پلی‌آرتريت حاد جدا شده است.

سندرم‌های آرتريت مختلفی با عفونت HIV همراه هستند. آرتريت واکنشی همراه با اولیگوآرتريت دردناک اندام تحتانی اغلب به دنبال یک حمله اورتريت در اشخاص آلوده به HIV دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که آرتريت واکنشی همراه با HIV در میان اشخاص دارای هاپلوتیپ



یا کبدی و بیماری‌هایی که در حال دریافت داروهای سرکوبگر ایمنی هستند)، گسترش همتوژن است. عفونت کاندیدیایی در مصرف‌کنندگان داروهای درون‌وریدی نوعاً مهره‌ها، مفاصل ساکروایلیاک یا سایر مفاصل فیبری - غضروفی را درگیر می‌کند. موارد نامعمول آرتريت ناشی از گونه‌های آسپرژیلوس، کریپتوکوکوس نئوفورمانس *Pseudallescrenia boydii* و قارچ‌های خانواده Dematiaceae نیز نتیجه تلقیح مستقیم یا عفونت همتوژن منتشر در اشخاص مبتلا به اختلال ایمنی بوده‌اند. در ایالات متحده در سال ۲۰۱۲ یک همه‌گیری سرتاسری آرتريت قارچی (و مننژیت) با *Exserobolium rostratum* رخ داد که به تزریق داخل نخاعی و داخل مفصلی متیل‌پردنیزولون استات که در حین آماده‌سازی آلوده شده بود مرتبط دانسته شد.

مایع سینوویال در آرتريت قارچی معمولاً محتوی ۱۰,۰۰۰ تا ۴۰,۰۰۰ سلول در میکرولیتر است، که حدود ۷۰٪ آنها نوتروفیل هستند. نمونه‌های رنگ‌آمیزی شده و کشت بافت سینوویال اغلب تشخیص آرتريت قارچی را در شرایطی که نتیجه بررسی‌های مایع سینوویال منفی باشد، تأیید می‌کنند. درمان شامل درناژ و لاواژ مفصل و تجویز سیستمیک یک داروی ضد قارچی است که علیه یک پاتوژن خاص عمل می‌کند. دوز و طول دوره درمان مانند عفونت منتشر هستند (بخش ۸ از قسمت ۱۶). تزریق آهسته داخل مفصلی آمفوتریسین B اضافه بر درمان داخل‌وریدی مورد استفاده قرار گرفته است.

آرتريت ویروسی

ویروس‌ها از طریق آلوده کردن بافت سینوویال در خلال عفونت منتشر یا از طریق برانگیختن یک واکنش ایمونولوژیک که مفاصل را درگیر می‌کند، آرتريت ایجاد می‌کنند. ۵۰٪ زنان آرتراژیهای پابرجا و ۱۰٪ آنان آرتريت فاحش را در عرض ۳ روز از ایجاد راش به دنبال عفونت طبیعی با ویروس سرخجه و در عرض ۶-۲ هفته پس از دریافت واکسن ویروسی زنده، گزارش می‌کنند. حملات راجعه التهاب متقارن انگشتان دست، مچ دست و زانو به ندرت بیش از یک سال طول می‌کشند، ولی یک سندرم متشکل از خشکی مزمن، تب خفیف، سردرد و میالژی می‌تواند برای

آنانی که ناشی از یرسینیا آنتروکولیتیکا، شینگلا فلکسنری، کامپیلوباکتر ژژونی و گونه‌های سالمونلا هستند - ایجاد می‌شود. فقط اقلیتی از این بیماران دارای سایر یافته‌های آرتریت واکنشی کلاسیک (شامل اورتریت، کونژنکتیویت، یووئیت، زخم‌های دهانی، و راش) هستند. بررسی‌ها وجود DNA یا آنتی ژن میکروبی را در مایع سینوویال یا خون مشخص کرده‌اند، اما پاتوژن این اختلال در حد اندکی شناخته شده است.

آرتریت واکنشی بیشتر در میان مردان جوان شایع است (به جز در صورتی که به دنبال عفونت با یرسینیا ایجاد شده باشد)، و با لوکوس HLA-B27 به عنوان یک عامل مستعدکننده ژنتیکی قوی در ارتباط بوده است. بیماران به اولیگوآرتریت نامتقارن دردناک عمدتاً در مفاصل زانو، مچ پا و پنجه پا مبتلا می‌شوند. درد کمر شایع است، و شواهد رادیوگرافیک ساکروایلایت در بیماران مبتلا به بیماری طول کشیده یافت می‌شوند. بیشتر بیماران در عرض ۶ ماه بهبود می‌یابند، ولی بیماری راجعه طولانی‌مدت در مواردی که به دنبال اورتریت غیرگونوکوکی ایجاد شده باشند، شیوع بیشتری دارد. داروهای ضد التهابی به بهبود نشانه‌های بیماری کمک می‌کنند، ولی نقش درمان آنتی‌بیوتیکی طولانی‌مدت در از میان برداشتن آنتی ژن میکروبی در سینوویوم مورد اختلاف نظر است.

پلی‌آرتریت مهاجر و تب نامی معمول تب روماتیسمی حاد در بزرگسالان را تشکیل می‌دهند (فصل ۳۸۱). این تظاهر جدا از نمای آرتریت واکنشی پس‌استرپتوکوکی است، که آن نیز به دنبال عفونت با استرپتوکوک گروه A ایجاد می‌شود ولی مهاجر نیست، بیش از ۳ هفته (بیشینه مدتی که نوعاً تب روماتیسمی حاد طول می‌کشد) دوام می‌آورد، و پاسخ اندکی به آسپیرین می‌دهد.

عفونت در مفاصل مصنوعی

عفونت عارضه ۱-۴٪ موارد جایگزینی تام مفصل است. بیشتر عفونت‌ها در حین عمل در نتیجه تلاشی (تجزیه) یا عفونت زخم کسب می‌شوند؛ در موارد کمتر این عفونت‌های مفصل مدتی پس از جایگزینی مفصل روی داده و نتیجه گسترش هماتوزن یا تلقیح مستقیم میکروب هستند. تابلوی

HLA-B27 بی‌نهایت شایع باشد، اما بیماری مفصل ساکروایلایک نامعمول است و بیشتر در غیاب HLA-B27 دیده می‌شود. تا یک‌سوم اشخاص آلوده به HIV که پسوریازیس دارند، به آرتریت پسوریازیسی مبتلا می‌شوند. منوآرتروپاتی بدون درد و پلی‌آرتروپاتی متقارن پابرجا گاه جزء عوارض عفونت HIV هستند. اولیگوآرتریت پابرجای مزمن مفاصل شانه، مچ دست، دست و زانو در زنان آلوده به ویروس لنفوتروفیک سلول T انسانی نوع I روی می‌دهد. ضخیم‌شدگی سینوویال، تخریب غضروف مفصلی و وجود لنفوسیت‌های آنیبیک با ظاهر لوکمیک در مایع سینوویال مشخصه بیماری هستند، اما پیشرفت بیماری به سوی لوکمی سلول T نامعمول است.

آرتریت انگلی

آرتریت ناشی از عفونت انگلی نادر است. کرم دراکونکولوس مدینسنس (در خوکچه هندی) می‌تواند باعث ایجاد ضایعات تخریبی مفصل در اندام تحتانی (همچنان‌که کرم‌های ماده آبستن مهاجر مفاصل را مورد تهاجم قرار می‌دهند) یا باعث پیدایش زخم در بافت‌های نرم مجاور که به‌طور ثانوی عفونت می‌یابند، شود. کیست‌های هیداتید در ۱-۲٪ موارد عفونت با اکیونوکوکوس گرانولوزوس استخوان‌ها را آلوده می‌کنند. ضایعات کیستیک تخریبی گسترش‌یابنده ممکن است به مفاصل مجاور - به ویژه هیپ و لگن - توسعه یافته و آنها را تخریب کنند. در موارد نادر، سینوویت مزمن با حضور تخم شیسستوزوما در بیوپسی‌های سینوویال همراه بوده است. به نظر می‌رسد که آرتریت تک‌مفصلی در کودکان مبتلا به فیلاریاز لنفاتیک به درمان با دی‌اتیل‌کاربامازین پاسخ می‌دهد (حتی در غیاب میکروفیلاریاها در مایع سینوویال). آرتریت واکنشی به عفونت با کرم قلابی^۱، استروژیلوئیدز، کریپتوسپوریدیوم و ژیاودیاد در گزارش مورد^۲ نسبت داده شده است، اما بایستی تأیید شود.

آرتریت پس از عفونت یا واکنشی

پلی‌آرتریت واکنشی چند هفته پس از تقریباً ۱٪ موارد اورتریت غیرگونوکوکی و ۲٪ عفونت‌های روده‌ای - به ویژه

در مواردی که ناشی از استرپتوکوک یا پنوموکوک و فاقد شواهد رادیولوژیک شل شدگی پروتز هستند، گاه امکان پذیر است. در این موارد درمان آنتی بیوتیکی باید در عرض چند روز از پیدایش عفونت آغاز شود، و مفصل باید از طریق آرتروتومی باز یا آرتروسکوپی به شدت تحت درناژ قرار گیرد. در بیماران خاصی که ترجیح می دهند از میزان بالای از کار افتادگی ناشی از برداشت مفصل و کاشت دوباره آن اجتناب کنند، سرکوب عفونت با آنتی بیوتیک ها می تواند هدفی معقول باشد. در صورت تجویز ترکیب سیپروفلوکساسین و ریفامپین خوراکی برای مدت ۳-۶ ماه در اشخاص مبتلا به عفونت کوتاه مدت استافیلوکوکی مفصل مصنوعی (پروتز)، میزان بالایی از درمان همراه با حفظ پروتز گزارش شده است. این رویکرد، که بر اساس توانایی ریفامپین در نابودکردن ارگانیسم های متصل به ماده خارجی^۲ و واقع در مرحله ایستای رشد قرار دارد، در تجارب آینده نگر باید مورد تأیید قرار گیرد.

پیش گیری

برای پرهیز از عواقب فاجعه آمیز عفونت، نامزدهای تعویض مفصل باید با دقت انتخاب شوند. میزان عفونت در میان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، اشخاصی که قبلاً متحمل جراحی بر روی مفصل شده اند و اشخاص مبتلا به اختلالات طبی که نیازمند درمان از طریق سرکوب ایمنی هستند، بسیار بالا است. پیش گیری آنتی بیوتیکی پیش از عمل، معمولاً با سفازولین، و استفاده از روش های کاهش آلودگی در خلال عمل - مانند جریان شستشوی لایه لایه (laminar flow) - باعث کاهش میزان عفونت در دوره زمانی پیرامون عمل تا کمتر از ۱٪ در بسیاری از مراکز شده اند. پس از کاشت پروتز، بایستی از روش های پیش گیری و درمان سریع عفونت های برون مفصلی که ممکن است منجر به گسترش همتاوتژن به پروتز شوند، استفاده کرد. تأثیر آنتی بیوتیک های پروفیلاکتیک برای پیش گیری از عفونت همتاوتژن به دنبال اقدامات دندان پزشکی مشخص نشده است؛ در حقیقت، استرپتوکوک های ویریدنس و سایر اجزای فلور دهان علل بسیار نامعمول عفونت پروتز مفصل هستند. بر این اساس، انجمن دندان پزشکی آمریکا و آکادمی جراحان

۱- صفحات بیولوژیک

بیماری ممکن است حاد و همراه با تب، درد و علائم موضعی التهاب باشد، به ویژه در عفونت های ناشی از استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک پیورن و باسیل های روده ای. از سوی دیگر، وقتی ارگانیسم های با میزان تهاجم کمتر مانند استافیلوکوک های کوآگولاز منفی یا دیفتروئیدها مسئول باشند، عفونت ممکن است برای ماه ها یا سال ها بدون ایجاد نشانه های سرشتی پایدار بماند. این عفونت های بی سروصدا معمولاً در خلال پیوند مفصل کسب و در حین ارزیابی تب مزمن غیرقابل توجه یا پس از مشاهده شل شدن پروتز در رادیوگرافی، کشف می شوند؛ سرعت رسوب اریتروسیتری (ESR) و پروتئین واکنشی C (CRP) در این موارد معمولاً بالا هستند.

بهترین روش تشخیص آسپیراسیون سوزنی مفصل است؛ از ورود اتفاقی ارگانیسم ها در حین آسپیراسیون بایستی به دقت پرهیز شود. پلئوسیتوز مایع سینوویال با برتری لکوسیت های چندهسته ای به شدت دال بر عفونت است، زیرا سایر روندهای التهابی به ندرت مفاصل مصنوعی را مبتلا می کنند. کشت و رنگ آمیزی گرم معمولاً پاتوژن مسئول را نمایان می سازند. قراردادن ماده بیرون کشیده شده از پروتز در معرض امواج صوتی [پرفراکانس] می تواند نتیجه کشت را بهبود بخشد (احتمالاً از طریق فروپاشی بیوفیلم های^۱ باکتریایی موجود بر سطوح پروتزها). اگر کشت های روزمره (روتین) و غیرهوازی منفی باشند، ممکن است لازم باشد از محیط های ویژه برای پاتوژن های غیرمعمول مانند قارچ ها، میکوباکتریوم های آتیبیک و میکوپلاسما استفاده شود.

عفونت در مفاصل مصنوعی

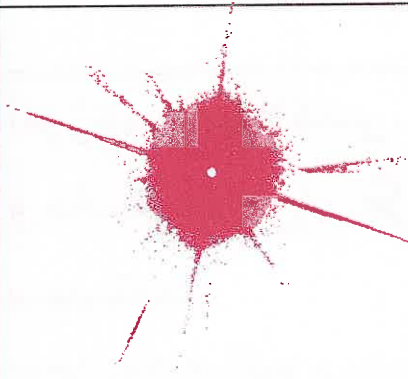
درمان

درمان عبارت است از جراحی و دوز بالای آنتی بیوتیک های تزریقی، که برای ۳-۶ هفته تجویز می شوند زیرا استخوان معمولاً مبتلا است. در بیشتر موارد برای درمان عفونت، پروتز باید تعویض شود. کاشت پروتز جدید بهتر است برای چند هفته تا چند ماه به تأخیر انداخته شود، زیرا در بیشتر موارد بازگشت عفونت در خلال این دوره زمانی روی می دهد. در برخی موارد کاشت دوباره پروتز غیرممکن است، و بیمار باید بدون مفصل، با یک مفصل جوش خورده (fused) یا حتی با قطع اندام سر کند. درمان عفونت بدون برداشت پروتز

اورولوژیک قرار می‌گیرند توصیه نمی‌کنند، بلکه بر این نظر هستند که پیش‌گیری باید در موقعیت‌های مشخصی مورد توجه قرار گیرد، مثلاً برای بیمارانی (به ویژه بیمارانی با ایمنی مختل) که تحت اقداماتی قرار می‌گیرند که با خطر نسبتاً بالای باکتری می‌همراه‌اند (مانند سنگ‌شکنی^۱ یا جراحی بر روی قطعات روده).

ارتوپد آمریکا پیش‌گیری آنتی‌بیوتیکی را در بیشتر مبتلایان به بیماری‌های دندان که جایگزینی تام مفصل داشته‌اند، توصیه نمی‌کنند و بر این نظر هستند که شواهد قانع‌کننده‌ای در حمایت از مصرف آنها وجود ندارند. به طریق مشابه، دستورالعمل‌های مربوط به انجمن اورولوژی آمریکا و آکادمی جراحان ارتوپد آمریکا مصرف پیش‌گیرانه آنتی‌بیوتیک‌ها را در اکثر بیمارانی که مفاصل مصنوعی دارند و تحت اقدامات

بخش دوم



بیماری‌های ناشی از آسیب ایمنونولوژیک

آلرژی، آنافیلاکسی،

و ماستوسیتوز ۳۷۶

سیستمیک

Joshua A. Boyce, K. Frank Austen

عبارت آتوپی تمایل به ظهور بیماری‌هایی از قبیل آسم، رینیت، کهیر، و درماتیت آتوپیک به تنهایی یا در ترکیب با هم، همراه با حضور IgE اختصاصی آلرژن، را نشان می‌دهد. با وجود این، افراد فاقد زمینه آتوپیک نیز ممکن است دچار واکنش‌های افزایش حساسیت و بخصوص آنافیلاکسی و کهیر، همراه با حضور IgE، گردند. از آنجا که ماستسل سلول عمل‌کننده کلیدی پاسخ بیولوژیک در رینیت آلرژیک، کهیر، آنافیلاکسی، و ماستوسیتوز سیستمیک است، قبل از شرح این اختلالات بالینی ابتدا به بیولوژی تکاملی، مسیر فعال شدن، نمودار تولید، و بافت‌های هدف این نوع سلول می‌پردازیم.

اتصال IgE به ماستسل‌های انسانی و بازوفیل‌ها فرآیندی است که حساس شدن^۱ نام دارد و این سلول‌ها را برای روند آتی فعال شدن^۱ وابسته به آنتی‌ژن آماده می‌کند. گیرنده^۲ Fc با میل ترکیبی بالا برای IgE، که FcεRI نامیده می‌شود، از یک زنجیره α، یک زنجیره β، و دو زنجیره γ با پیوند دی‌سولفید تشکیل شده است که به همراه یکدیگر ۷ بار از غشای پلاسمایی می‌گذرند. زنجیره α مسئول اتصال به IgE است، و زنجیره‌های β و γ مسئول روند انتقال سیگنال به دنبال تجمع گیرنده‌های تترامری حساس شده توسط آنتی‌ژن پلیمری هستند. اتصال IgE زنجیره α را بر غشای پلاسمایی تثبیت می‌کند؛ بنابراین، تراکم گیرنده‌های FcεRI بر سطح سلول (همزمان با آمادگی سلول‌ها برای پاسخ‌های مؤثر و اجرایی) افزایش می‌یابد. این امر مسئول همبستگی میان میزان IgE سرم و تعداد گیرنده‌های FcεRI بر روی بازوفیل‌های موجود در گردش خون است.

روند انتقال سیگنال از طریق فعالیت یک تیروزین کیناز مرتبط با خانواده Src به نام Lyn آغاز می‌شود که از نظر

ساختاری با زنجیره β ارتباط دارد. Lyn موجب ترانس فسفریله شدن نگاره‌های اصلی روند فعال شدن مبتنی بر تیروزین گیرنده ایمنی^۲ (ITAMها) از زنجیره‌های β و γ گیرنده و، بدین ترتیب، فراخواندن Lyn فعال بیشتری به سمت زنجیره β و نیز فراخواندن تیروزین کیناز Syk می‌گردد. تیروزین‌های فسفریله در ITAMها به عنوان نواحی اتصال جهت حوزه‌های همولوژی Src شماره ۲ (SH2) دوتایی در Syk عمل می‌کنند. Syk نه تنها فسفولیپاز Cγ (که به «واصل سلول‌های T فعال شده»^۳ در غشای پلاسمایی محلق می‌شود)، بلکه فسفاتیدیل اینوزیتول -۳- کیناز را جهت تأمین فسفاتیدیل -۳، ۴، ۵- تری فسفات فعال می‌کند، که روند هدف‌گیری غشایی کیناز خانواده Tec (Btk) و فعال شدن آن توسط Lyn را امکان‌پذیر می‌نماید. به علاوه، تیروزین کیناز Fyn (از خانواده Src) پس از تجمع گیرنده‌های IgE فعال می‌شود و پروتئین سازگارکننده Gab2 را فسفریله می‌کند؛ این پروتئین روند فعال‌شدگی فسفاتیدیل اینوزیتول -۳- کیناز را به پیش می‌برد. در واقع، این درون‌ده اضافی برای فعال شدن ماستسل الزامی است، اما می‌تواند توسط Lyn تا حدی مهار شود؛ این امر دلالت بر آن دارد که میزان فعال‌شدگی ماستسل تا حدی توسط برهم‌کنش این کینازهای خانواده Src تنظیم می‌شود. تجزیه سوبستراهای فسفولیپید غشایی توسط فسفولیپاز Cγ فعال شده موجب فراهم شدن اینوزیتول -۱، ۴، ۵- تری فسفات (IP3) و ۱، ۲- دی آسیل گلیسرول‌ها (1,2-DAGها) جهت (به ترتیب) به حرکت درآوردن کلسیم داخل سلولی و فعال شدن پروتئین کیناز C می‌شود. سپس، باز شدن کانال‌های فعال‌شده تنظیم‌شونده به وسیله کلسیم موجب افزایش پایدار کلسیم داخل سلولی می‌شود، که برای فراخواندن پروتئین کینازهای فعال‌شده توسط میتوزن، ERK، JNK، و p38 (سرین/ترونین کینازها) لازم است. آنها آبشارهایی را جهت تقویت آزاد شدن اسید آراشیدونیک ایجاد می‌کنند و واسطه انتقال فاکتورهای نسخه‌برداری جهت سیتوکین‌های گوناگون درون هسته می‌باشند. فعال شدن وابسته به یون کلسیم فسفولیپازها موجب تجزیه فسفولیپیدهای غشایی جهت

1- sensitization

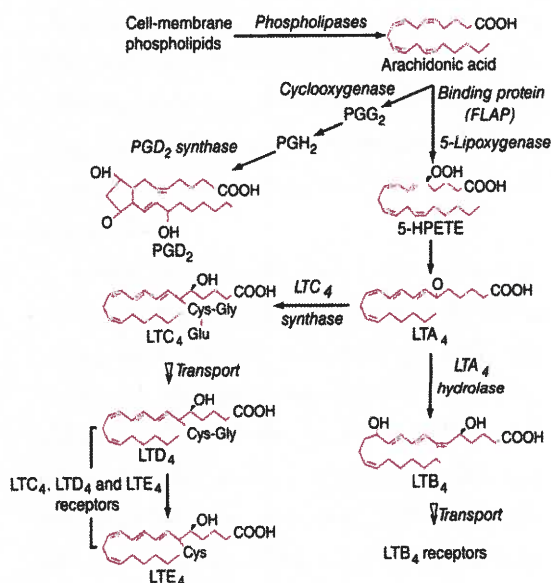
2- Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs

3- Linker of Activated T Cells

گیرنده می‌گردد؛ به دنبال این واکنش، فیلامان‌های حد واسطه^۱ اطراف گرانول متورم مستقر می‌شوند، گرانول به طرف سطح سلول حرکت می‌کند، و غشای پری‌گرانولار با غشاهای گرانول‌های دیگر و پلاسمالم جوش می‌خورد تا کانال‌های خارج سلولی برای آزاد شدن واسطه‌ها ایجاد شوند و در عین حال حیات سلول هم حفظ شود.

علاوه بر اگزوسیتوز، تجمع FcεRI دو مسیر دیگر را برای تولید فرآورده‌های بیواکتیو، یعنی واسطه‌های لیپیدی و سیتوکین‌ها، آغاز می‌کند. مراحل بیوشیمیایی دخیل در ظهور سیتوکین‌هایی از قبیل فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، آنترولکین ۱ (IL-1)، IL-6، IL-4، IL-5، IL-13، فاکتور محرکه کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF)، و بقیه (شامل رشته‌ای از کموکین‌ها) به‌طور اختصاصی برای ماست‌سل‌ها توصیف نشده‌اند. مطالعات مهارتی^۲ در مورد تولید سیتوکین‌ها (IL-1β، TNF-α، IL-6) در ماست‌سل‌های موش با [استفاده از] سیکلوسپورین یا FK506، اتصال به ایمونوفیلین مختص لیگاند و کاهش سرین / ترئونین فسفاتاز وابسته به یون کلسیم و کالمودولین (کلسی‌نورین) را نشان داده‌اند.

تولید واسطه‌های لیپیدی (شکل ۱-۳۷۶) شامل انتقال فسفولیپاز A₂ سیتوزولی وابسته به یون کلسیم به غشاء خارجی هسته و متعاقب آن آزاد شدن اسید آراشیدونیک جهت پردازش متابولیک از طریق مسیرهای مجزای پروستاگلندین و لکوترین می‌باشد. پروستاگلاندین ساختاری آندوپراکسید سنتاز ۱ (PGHS-1) / سیکلواکسیژناز ۱- و PGHS-2 مجدداً قابل القاء (سیکلواکسیژناز ۲-) اسید آراشیدونیک آزاد شده را به واسطه‌های زنجیره‌ای، یعنی پروستاگلاندین‌های G₂ و H₂ تبدیل می‌کنند. سپس پروستاگلاندین D₂ (PGD₂) سنتاز هماتوپیتیک وابسته به گلوکاتین، PGH₂ را به PGD₂ تبدیل می‌کند که پروستاگلندین غالب ماست‌سل می‌باشد. DP₁ (گیرنده PGD₂) توسط پلاکت‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال ظهور می‌یابد، در حالی که DP₂ توسط لنفوسیت‌های T_H2، ائورینوفیل‌ها، و بازوفیل‌ها ظهور می‌یابد. ماست‌سل‌ها هم‌چنین ترومبوسان A₂ (TXA₂) تولید می‌کنند که یک



شکل ۱-۳۷۶ مسیرهای بیوسنتز و آزادسازی

واسطه‌های لیپیدی مشتق از غشاء از ماست‌سل‌ها. در مسیر ۵-لیپواکسیژناز، لکوترین A₄ (LTA₄) محصول واسطه‌ای است که آنزیم‌های مسیر انتهایی از آن فرآورده‌های نهایی مجزا یعنی لکوترین C₄ (LTC₄) و لکوترین B₄ (LTB₄) را تولید می‌کنند؛ این فرآورده‌های نهایی از طریق دستگاه‌های انتقال اشباع‌پذیر جداگانه‌ای سلول را ترک می‌کنند. سپس گاما‌گلوتامیل ترانس‌پپتیداز و یک دی‌پپتیداز اسید گلوتامیک و گلیسین را از LTC₄ جدا می‌کنند و به ترتیب LTD₄ و LTE₄ را تشکیل می‌دهند. فرآورده اصلی ماست‌سل در دستگاه سیکلواکسیژناز PGD₂ است.

ایجاد لیزوفسفولیپیدها می‌شود که، همانند 1,2-DAG، ممکن است جوش خوردن غشاء پری‌گرانولار گرانول ترشحی به غشاء سلولی را تسهیل نمایند. این مرحله موجب آزاد شدن گرانول‌های فاقد غشایی می‌شود که حاوی واسطه‌های از پیش تشکیل شده اثرات ماست‌سل هستند.

برخلاف ماست‌سل‌های گونه‌های پست‌تر، گرانول ترشحی ماست‌سل‌های انسانی دارای ساختمان کریستالی است. فعال شدن سلولی وابسته به IgE، موجب حل شدن و تورم یافتن محتوای گرانول در طی اولین دقیقه آشفته‌گی

۱- intermediate f.: فیلامان‌های با اندازه متوسط

واسطه قوی ولی با عمر کوتاه است که از طریق گیرنده T پروستاگلندین (TP)، موجب انقباض برونش و فعال سازی پلاکت‌ها می‌شود.

در مسیر بیوستنز لکوترین، اسید آراشیدونیک آزاد شده در حضور یک پروتئین ساختمانی غشای هسته به نام پروتئین فعال‌کننده 5-LO (FLAP)، به وسیله ۵-لیپواکسیژناز (5-LO) متابولیزه می‌شود. انتقال وابسته به یون کلسیم 5-LO به غشای هسته موجب تبدیل شدن اسید آراشیدونیک به واسطه‌های زنجیره‌ای، یعنی ۵-هیدروپروکسی ایکوزاتترانویک اسید (5-HPETE) و لکوترین (LT) می‌گردد. LT_4 به وسیله LTC_4 سنتز که یک پروتئین ساختمانی غشاء هسته شبیه به FLAP است، با گلوکاتایون احیاء کونزوگه (جفت) می‌شود. LTC_4 داخل سلولی به وسیله یک حامل اختصاصی از سلول خارج و جهت متابولیسم خارج سلولی و تبدیل شدن به لکوترین‌های سیستمینیل دیگر (یعنی LTD_4 و LTE_4)، از طریق برداشت متوالی اسید گلوتامیک و گلیسین، آزاد می‌شود. از سوی دیگر، LTA_4 هیدرولاز سیتوزولی مقادیری از LTA_4 را به دی‌هیدروکسی لکوترین LTB_4 تبدیل می‌کند، که آن هم از مسیر اختصاصی به خارج از سلول ارسال می‌شود. دو گیرنده برای LTB_4 به نام‌های BLT_1 و BLT_2 واسطه کموتاکسی نوتروفیل‌های انسانی هستند. دو گیرنده برای لکوترین‌های سیستمینیل به نام‌های $CysLT_1$ و $CysLT_2$ بر روی عضلات صاف راه‌های هوایی و عروق ریز و سلول‌های خونی از قبیل ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها وجود دارند. با این که گیرنده $CysLT_1$ تمایل بیشتری برای LTD_4 دارد و به وسیله آنتاگونیست‌های گیرنده‌ای مورد استفاده بالینی مسدود می‌شود، اما گیرنده $CysLT_2$ به همان اندازه به LTD_4 و LTC_4 پاسخ می‌دهد، تحت تأثیر این آنتاگونیست‌ها قرار نمی‌گیرد، و یک تنظیم‌گر منفی کارکرد گیرنده $CysLT_1$ است. LTD_4 که بر گیرنده‌های $CysLT_1$ عمل می‌کند، قوی‌ترین منقبض‌کننده شناخته شده برونش است، در حالی که LTE_4 یک نشست عروقی ایجاد می‌کند و واسطه فراخوانی ائوزینوفیل‌ها به مخاط برونش است. مطالعات مربوط به موش‌هایی با حذف ژنی نشان‌دهنده وجود گیرنده‌های اضافی برای LTE_4 هستند. لیزوفسفولیپید تشکیل شده طی [روند] آزاد شدن

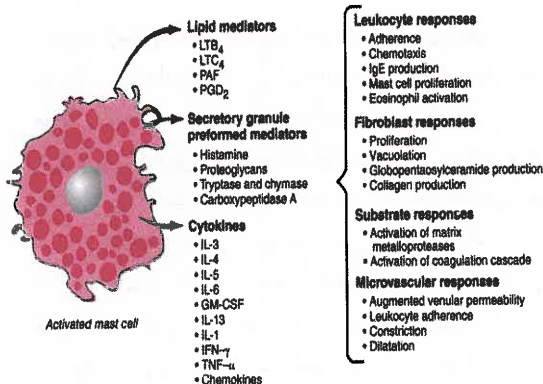
اسید آراشیدونیک از ۱-O-آلکیل-۲-آسیل-sn-گلیسرید ۳-فسفوریل کولین را می‌توان در موقعیت دوم استیل کرده و فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAF) را ایجاد نمود. در یک مطالعه اخیر، سطح سرمی PAF با شدت آنافیلاکسی به پادام زمینی ارتباط مستقیم داشت، در حالی که سطح PAF استیل هیدرولاز (یک آنزیم تخریب‌کننده PAF) با آن ارتباط معکوس داشت.

برخلاف بیش‌تر سلول‌های دیگر از منشأ مغز استخوان، ماست‌سل‌ها به صورت پیش‌سازهای متعهد که گرانول‌های ترشحی مشخص خود را از دست داده‌اند، وارد گردش خون می‌شوند. این پیش‌سازهای متعهد، گیرنده $c-kit$ برای فاکتور سلول بنیادی (SCF) را ظاهر می‌کنند و برخلاف بیشتر رده‌های دیگر سلولی همگام با بلوغ خویش نیز ظهور آن را حفظ کرده و افزایش می‌دهند. تعامل SCF با $c-kit$ یک شرط لازم قطعی برای تکامل ماست‌سل‌های ساختمانی بافت‌ها که در پوست و مناطق بافت همبند ساکن هستند و نیز برای تجمع ماست‌سل‌ها در سطوح مخاطی حین پاسخ‌های ایمنی نوع TH_2 است. سیتوکین‌های متعدد مشتق از سلول T ($IL-3$ ، $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-9$) می‌توانند تکثیر و/یا بقای وابسته به SCF ماست‌سل‌ها را در لوله آزمایش در موش و انسان القا نمایند. در حقیقت، در نقایص بالینی سلول T، ماست‌سل‌ها در مخاط روده وجود ندارند ولی در زیرمخاط موجود می‌باشند. بر اساس ردیابی ایمونولوژیک پروتئازهای خنثای گرانول ترشحی، ماست‌سل‌های پارانشیم ریه و مخاط روده به طور انتخابی تربیتاز را ظاهر می‌کنند و ماست‌سل‌های زیرمخاط روده و راه‌های هوایی، فضاهای دورعروقی، پوست، گره‌های لنفاوی، و پارانشیم پستان تربیتاز، کیماز، و کربوکسی پپتیداز A (CPA) را ظاهر می‌نمایند. در اپی‌تلیوم مخاطی آسمی‌های شدید، ماست‌سل‌ها می‌توانند تربیتاز و CPA را بدون کیماز ظاهر سازند. گرانول‌های ترشحی ماست‌سل‌هایی که به صورت انتخابی از نظر تربیتاز مثبت هستند، آشکال طوماری بسته‌ای را با دوره تناوبی نشان می‌دهند که در میکروسکوپ الکترونی مطرح‌کننده یک ساختمان کریستالی می‌باشد، در حالی که گرانول‌های ترشحی ماست‌سل‌های دارای پروتئازهای متعدد از نظر این آشکال طوماری ضعیف بوده و نمایی بی‌شکل یا شبکه‌مانند دارند.

که در آن فعالیت منقبض‌کننده عضله صاف لکوترین‌های سیستینیل مشهود و بسیار قوی‌تر از فعالیت هیستامین است.

جزء سلولی پاسخ التهابی با واسطه ماست سل ممکن است به وسیله سیتوکین‌ها و کموکین‌هایی با منشاء ماست سل تقویت و حفظ شود. فعال شدن وابسته به IgE ماست سل‌های پوست انسان به صورت درجا موجب تولید و آزاد شدن $TNF-\alpha$ می‌شود، که به نوبه خود پاسخ‌های سلول اندوتلیال در جهت چسبندگی لکوسیت را القاء می‌نماید. به طور مشابه، فعال شدن ماست سل‌های خالص شده ریه انسان یا ماست سل‌های کشت داده شده از خون بند ناف در لوله آزمایش موجب تولید قابل ملاحظه سیتوکین‌های پیش‌برنده التهاب ($TNF-\alpha$) و تنظیم‌گر ایمنی ($IL-4$, $IL-5$, $IL-13$) و کموکین‌ها می‌گردد. بیوپسی نایژه بیماران مبتلا به آسم مشخص می‌کند که ماست سل‌ها از نظر ایمونوهیستوشیمیایی برای $IL-4$ و $IL-5$ مثبت هستند، اما موقعیت غالب $IL-4$, $IL-5$ و GM-CSF در سلول‌های T است که به وسیله این پروفیل به صورت $Th2$ توصیف می‌شوند. براساس مطالعات انجام شده در لوله آزمایش، $IL-4$ فنوتیپ سلول T را به زیرگروه $Th2$ تغییر می‌دهد، تغییر ایزوتیپ به IgE را تعیین می‌نماید (همانند $IL-13$)، و ظهور سیتوکین‌ها با واسطه $FC\epsilon RI$ را در ماست سل‌ها در سطح بالاتر تنظیم می‌کند.^۲

مرحله فوری و دیررس سلولی روند التهاب آلرژیک را می‌توان از طریق برخورد موضعی با آلرژن در پوست، بینی، یا ریه برخی از افراد آلرژیک القاء کرد. مرحله فوری در بینی شامل خارش و ترشح آبکی، در ریه شامل برونکواسپاسم و ترشح موکوس، و در پوست شامل پاسخ کهیر و قرمزی (wheal-and-flare) به همراه خارش است. کاهش میزان بازبودن بینی، کاهش عملکرد ریه، یا اریتم (قرمزی) آشکار به همراه تورم در پوست در مرحله دیررس طی ۸-۶ ساعت، با یافته‌های ارتشاح سلول‌های T نوع $Th2$ ، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، و برخی نوتروفیل‌های فعال شده در بیوپسی همراه است. این روند که از فعال شدن ابتدایی ماست سل‌ها به سوی ارتشاح دیررس سلولی پیشرفت می‌کند، به عنوان یک مدل (معادل) آزمایشگاهی رینیت یا آسم به کار رفته است. اما، در



شکل ۲-۳۷۶ سه گروه واسطه‌های بیواکتیو که از

طریق فعال‌سازی وابسته به IgE ماست سل‌های موش تولید می‌شوند، می‌توانند اثرات مشترک اما متوالی بر سلول هدف ایجاد نمایند، که موجب پاسخ‌های التهابی حاد و پایدار می‌شود. LT: لکوترین، PAF: فاکتور فعال‌کننده پلاکت، PGD_2 : پروستاگلاندین D_2 ، IL: انترلوکین، INF: انترفرون، GM-CSF: فاکتور محرکه گولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ، TNF: فاکتور نکروز تومور.

ماست سل‌ها در سطوح پوستی و مخاطی و در بافت‌های زیرمخاطی در اطراف وریدچه‌ها توزیع یافته‌اند و می‌توانند از طریق قابلیت پاسخ‌دهی سریع خود ورود مواد خارجی را تحت تأثیر قرار دهند (شکل ۲-۳۷۶). با فعال شدن مختص محرک و اگزوسیتوز گرانول‌های ترشحی، هیستامین و اسید هیدرولازها به حالت محلول درمی‌آیند، در حالی که پروتئازهای خنثی که کاتیونی هستند به میزان زیادی به صورت متصل به پروتئوگلیکان‌های آنیونی، هپارین و کندروئیتین سولفات E باقی می‌مانند و در ترکیب با آنها به صورت یک مجموعه عمل می‌نمایند. هیستامین و واسطه‌های لیپیدی گوناگون ($LTC_4/D_4/E_4$, PGD_2 ، PAF) موجب تغییر نفوذپذیری وریدچه‌ها می‌شوند و بدین ترتیب ورود پروتئین‌های پلاسما نظیر کمپلمان و ایمونوگلوبولین‌ها را امکان‌پذیر می‌نمایند، در حالی که LTB_4 واسطه اتصال لکوسیت - سلول اندوتلیال و مهاجرت جهت‌دار (کمو تاکسی) متعاقب آن می‌باشد. تجمع لکوسیت‌ها و اپسونین‌های پلاسمایی موجب تسهیل دفاع از محیط خرد^۱ می‌گردد. پاسخ التهابی می‌تواند زیانبار نیز باشد، مثلاً در آسم

به طرف زیرگروه TH17 هدایت می‌نمایند. آلرژن‌ها نه تنها از طریق سلول‌های دندریتی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی را ارائه می‌کنند، بلکه هم‌چنین حاوی لیگاند‌های شناسایی الگو^۱ هستند که از طریق آغاز مستقیم تولید سیتوکین توسط انواع ذاتی^۲ سلول مانند بازوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و غیره، پاسخ ایمنی را تسهیل می‌کنند. پاسخ TH2 با فعال شدن سلول‌های B خاصی همراه است که هم‌چنین قادرند آلرژن‌ها را ارائه نمایند و یا برای تولید آنتی‌بادی به پلاسماسل تبدیل گردند. ساخت و آزادسازی IgE مختص آلرژن به درون پلاسمای موجب حساس شدن سلول‌های حاوی FcεRI مانند ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شود که هنگام مواجهه با آنتی‌ژن اختصاصی خود فعال می‌گردند. در برخی از بیماری‌های خاص، شامل بیماری‌های همراه با آتوپي، جمعیت‌های منوسیت و بازوفیل می‌توانند یک FcεRI تریمری را ظاهر کنند که فاقد زنجیره β است و با این حال به تجمع آن پاسخ می‌دهد. رده دیگری از سلول‌های ذاتی ظاهرکننده c-kit که اخیراً شناخته شده است (تحت عنوان نوئوسیت‌ها^۳، سلول‌های یاور طبیعی^۴، یا گروه دوم سلول‌های لنفوتید ذاتی) می‌تواند مقادیر زیادی از IL-5 و IL-13 را حین روند پاسخ بر ضد کرم‌ها تولید نماید، در پولیپ بینی انسان بارز و غالب است، و می‌تواند به خوبی در روند التهاب در بیماری‌های آلرژیک مشارکت نماید.

آنافیلاکسی

تعریف

واکنش مرگبار آنافیلاکتیک در یک انسان حساس شده ظرف چند دقیقه پس از برخورد سیستمیک با یک آنتی‌ژن اختصاصی ظاهر می‌شود و با دیسترس (زجر) تنفسی به علت ادم حنجره و/یا برونکواسپاسم شدید تظاهر می‌یابد که اغلب به دنبال آن کلاپس عروقی یا شوک بدون مشکل تنفسی قبلی روی می‌دهد. تظاهرات پوستی مانند خارش و کهیر با یا بدون آنژیوادم وجه مشخصه چنین واکنش‌های آنافیلاکتیک سیستمیکی می‌باشند. تظاهرات گوارشی شامل تهوع،

آسم افزایش واکنش‌دهی ذاتی راه‌های هوایی مستقل از التهاب مربوطه نیز وجود دارد. علاوه بر این، پاسخ‌های مراحل زودرس و دیررس (حداقل در ریه)، در مقایسه با حملات شعله‌وری خودبه‌خود یا ناشی از ویروس در آسم، به وقفه فعال‌سازی ماست‌سل‌ها به کمک IgE (یا عملکردهای هیستامین و لکوترین‌های سیستئینیل^۱) حساس‌تر هستند. بررسی مکانیسم بیماری‌های افزایش حساسیت نوع فوری در انسان، تا حدود زیادی بر شناسایی وابسته به IgE موادی متمرکز شده است که از سایر جهات بی‌ضرر هستند. منطقه‌ای در کروموزوم ۵ (5q23-31) حاوی ژن‌هایی است که در کنترل سطوح IgE دخیل هستند، از جمله [ژنهای IL-4 و IL-13 و هم‌چنین IL-3 و IL-9 (دخیل در هیپرپلازی ماست‌سل مخاطی) و IL-5 و GM-CSF (که نقش مرکزی در تکامل ائوزینوفیل‌ها و افزایش قابلیت حیات بافتی آنها دارند). ژنهایی که با پاسخ IgE اختصاصی به آلرژن‌های خاص ارتباط دارند، شامل ژنهایی هستند که کمپلکس اصلی سازگاری بافتی اصلی (MHC) و زنجیره‌های خاصی از گیرنده سلول T (TCR-αδ) را کد می‌کنند. پیچیدگی آتوپي و بیماری‌های مربوطه شامل استعداد، شدت، و پاسخ‌های درمانی می‌باشد، که همه آنها متغیرهای جداگانه‌ای هستند که از طریق تحریکات ایمنی هم ذاتی و هم تطبیقی تنظیم می‌شوند.

ایجاد بیماری آلرژیک به حساس شدن یک فرد مستعد نسبت به یک آلرژن خاص نیاز دارد. بیشترین میزان استعداد ایجاد آلرژی آتوپیک در دوران کودکی و اوایل بلوغ وجود دارد. آلرژن به وسیله سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن از رده منوسیتی (به ویژه سلول‌های دندریتی) پردازش می‌شود که در سراسر بدن در سطوحی نظیر بینی، ریه‌ها، چشم‌ها، پوست، و روده، که با محیط خارج در ارتباط می‌باشند، قرار گرفته‌اند. این سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن، پپتیدهای حاوی اپی‌توپ را از طریق MHC خود به سلول‌های T یاور (helper) و زیرگروه‌های آنها ارائه می‌نمایند. پاسخ سلول T هم به شناسایی هم‌ریشه و هم به محیط خُرد سیتوکینی بستگی دارد که توسط سلول‌های دندریتی ارائه‌کننده آنتی‌ژن فراهم شده است، و در آن IL-4 پاسخ را به طرف زیرگروه TH2، انترفرون گاما (IFN-γ) آن را به طرف زیرگروه TH1، و IL-6 همراه با فاکتور رشد ترانسفورمان β (TGF-β) آن را

1- cysteinyl leukotrienes

2- pattern recognition ligands

3- مادرزادی

4- nuocytes

5- natural helper cells

داروهای بی حس کننده موضعی (پروکائین، لیدوکائین)، شل کننده های عضلانی (سوکسامونیوم، گلامین، پانکوروونیوم)، ویتامین ها (تیامین، اسید فولیک)، عوامل تشخیصی (سدیم دهیدروکلرات، سولفور بروموفتالین)، داروهای بیولوژیک (آمالیزوماب، ریتوکسی ماب، اتانرسپت)، و مواد شیمیایی مرتبط با شغل (اکسید اتیلن). داروها به عنوان هاپتن هایی عمل می کنند که با پروتئین های میزبان کونژوگه های ایمونوژنیک تشکیل می دهند. هاپتن کونژوگه شونده ممکن است ترکیب اصلی، یک فرآورده ذخیره ای که به صورت غیر آنزیمی مشتق شده است، یا یک متابولیت تشکیل شده در میزبان باشد. داروهای بیولوژیک نو ترکیب هم چنین می توانند موجب شکل گیری IgE بر علیه پروتئین ها یا بر علیه ساختارهای گلیکوزیله ای شوند که به صورت ایمونوژن عمل می کنند. اخیراً، شیوع ناگهانی آنافیلاکسی نسبت به آنتی بادی ضد فاکتور رشد اپیدرمی (سینوکسی ماب)، همراه با افزایش تیتراژ سرمی IgE ضد آلفا-۱، ۳-گالاکتوز (اولیگوساکارید موجود بر برخی از پروتئین های خاص در غیرنخستی ها^۵)، گزارش شده است. آنتی بادی های ضد آلفا-۱ گالاکتوز هم چنین عامل برخی حملات دیررس آنافیلاکسی نسبت به گوشت گاو، بره و خوک به شمار می روند.

پاتوفیزیولوژی و تظاهرات بالینی^۱

افراد مختلف از نظر زمان ظاهر شدن علائم و نشانه ها با هم تفاوت دارند، اما شاه علامت واکنش آنافیلاکتیک شروع برخی از تظاهرات ظرف چند ثانیه تا چند دقیقه پس از ورود آنتی ژن است (به استثنای آلرژی نسبت به آلفا-۱ گالاکتوز) که عموماً از طریق تزریق و با شیوع کمتر از راه خوردن صورت می گیرد. ممکن است انسداد راه هوایی فوقانی یا تحتانی یا هر دو وجود داشته باشد. ادم حنجره ممکن است به صورت ایجاد یک «برآمدگی» در گلو، استریدور (خرخر)، یا خسونت صدا بروز کند، در حالی که انسداد نایژه با احساس سفتی در قفسه سینه و/یا ویزیگ قابل سمع همراه است. بیماران مبتلا به آسم مستعد درگیری شدید راه های هوایی تحتانی و

استفراغ، درد کرامپی شکم، و اسهال می باشند.

عوامل مستعد کننده و مسبب شناسی

هیچ گونه شواهد متقاعدکننده ای مبنی بر آن وجود ندارند که سن، جنس، نژاد، یا موقعیت جغرافیایی فردی را نسبت به آنافیلاکسی مستعد نمایند، مگر از طریق مواجهه با برخی از عوامل ایمونوژن خاص. بر طبق اغلب مطالعات، آنوبی فرد را مستعد آنافیلاکسی ناشی از درمان با پنی سیلین یا زهر یک حشره گزنده نمی کند، اما عامل خطری برای آلرژن های موجود در مواد غذایی یا لاتکس است. با این حال، عوامل خطر ساز برای یک پی آمد نامطلوب شامل سن بالا، مصرف مسددهای بنا، و وجود آسم زمینه ای هستند. آنافیلاکسی شدید به حشرات راسته دوبالان (عموماً همراه با افت شدید فشار خون) می تواند تظاهر آغازین ماستوسیتوز سیستمیک زمینه ای باشد. به علاوه، برخی از افرادی که از دوره های مکرر آنافیلاکسی ایدیوپاتیک رنج می برند، ماست سل هایی با شکل معیوب در مغز استخوانشان دارند که نوع جهش یافته و ذاتاً^۱ فعالی از c-kit (حتی بدون شواهد ماستوسیتوز آشکار) را ظاهر می سازند.

موادی که قادر به ایجاد یک واکنش آنافیلاکتیک سیستمیک در انسان می باشند عبارتند از پروتئین های هتروژن در شکل هورمون ها (انسولین، وازوپرسین، پاراتورمون)، آنزیم ها (تریپسین، کیموتریپسین، پنی سیلیناز، استرپتوکیناز)، عصاره های گرده گیاهی (گیاه آمبروسیا^۲، علف، درختان)، عصاره های غیرگرده ای (هیره های^۲ موجود در گرد و غبار، شوره بدن گربه، سگ، اسب، و حیوانات آزمایشگاهی)، غذا (بادام زمینی، شیر، تخم مرغ، غذاهای دریایی، مغزها^۳، غلات، حبوبات، ژلاتین موجود در کپسول ها)، آنتی بادی های تک دودمانی، پروتئین های مرتبط با شغل (فرآورده های لاستیکی لاتکس)، و سم حشرات راسته دوبالان (شامل زنبورهای زرد اجتماعی، زنبورهای زرد با چهره بدون مو، زنبورهای بدون عسل کاغذی، زنبورهای عسل، آتش مورچه های وارداتی)؛ پلی ساکاریدهایی نظیر دکستران و تیومرسال به عنوان ماده نگهدارنده واکسن؛ و داروهایی مانند پروتامین، آنتی بیوتیک ها (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، آمفوتریسین B، نیتروفرانتوئین، کینولون ها)، داروهای شیمی درمانی (کاربوپلاتین، paclitaxel، دوکسوروبیسین)،

۱- یعنی به صورت سرشتی (ساختاری) - مترجم.

2- ragweed

3- mites

۴- دانه ها [ای خوراکی]

5- nonprimates

افزایش میزان مرگ‌ومیر می‌باشند. گرگرفتگی (flushing) همراه با اریتم (قرمزی) منتشر و احساس گرما ممکن است روی دهند. یک ویژگی مشخصه ایجاد بثورات کهیری پوستی مجزا با مرز مشخص است که دارای حاشیه اربتماتو، برجسته، و دنداندار، و مرکز رنگ‌پریده می‌باشند. این بثورات کهیری به شدت خارش‌دار هستند و ممکن است موضعی یا منتشر باشند. آنها ممکن است به هم پیوسته و دانه‌های کهیری غول‌آسایی را تشکیل دهند و به ندرت بیش از ۴۸ ساعت پایدار می‌مانند. فرآیند پوستی موضعی، غیرگوده‌گذار، عمقی‌تر و ادماتوی آنژیوادم نیز ممکن است وجود داشته باشد. این وضعیت ممکن است بدون علامت بوده و یا با احساس سوزش یا گزش همراه باشد. آنژیوادم دیواره روده می‌تواند چنان حجم داخل‌عروقی را تخلیه کند که موجب کلاپس قلبی - عروقی شود.

در موارد کشنده همراه با انسداد بالینی نایژه، پرهوایی چشمگیر ریه‌ها در بررسی ظاهری و میکروسکوپی دیده می‌شود. با این حال، یافته‌های میکروسکوپی در نایژه‌ها محدود به ترشحات درون‌مجاری، احتقان اطراف نایژه، ادم زیرمخاطی، و ارتشاح ائوزینوفیلی هستند، و آمفیژم حاد به برونکواسپاسم مقاوم به درمان نسبت داده می‌شود که با مرگ فروکش می‌نماید. آنژیوادمی که از طریق انسداد مکانیکی موجب مرگ می‌شود در اپی‌گلوٹ و حنجره روی می‌دهد، اما فرآیند آن در هیپوفارنکس و تا حدی در نای نیز مشهود است؛ در بررسی میکروسکوپی، گستردگی وسیع رشته‌های کلاژن و عناصر غده‌ای وجود دارد؛ احتقان عروقی و ارتشاح ائوزینوفیلی نیز وجود دارند. بیمارانی که بدون هیپوکسی قلبی ناشی از نارسایی تنفسی به علت کلاپس عروقی می‌میرند، دچار احتقان احشایی و از دست رفتن احتمالی حجم مایع داخل‌عروقی هستند. ناهنجاری‌های الکتروکاردیوگرافیک همراه با یا بدون انفارکتوس، در برخی از بیماران ممکن است منعکس‌کننده یک واقعه قلبی اولیه با میانجی‌گری ماست‌سل‌ها (که در نزدیکی رگ‌های کورونر بارز و مشخص‌اند) یا ثانوی به کاهش شدید و بحرانی حجم خون باشند.

تظاهرات آنژیوادماتو یا کهیری سندرم آنافیلاکتیک به آزاد شدن هیستامین درون‌زاد نسبت داده شده‌اند. نقش لکوترین‌های سیستئینیل در ایجاد انقباض قابل توجه

نایژک‌ها محتمل به نظر می‌رسد. کلاپس عروقی بدون دیسترس تنفسی در پاسخ به برخورد آزمایشی با نیش یک حشره دوبال، با افزایش قابل ملاحظه و طولانی‌مدت هیستامین خون و انعقاد داخل‌عروقی و تولید کینین همراه بوده است. این یافته که بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک و کلاپس عروقی دوره‌ای مقادیر فراوان متابولیت‌های PGD₂ را علاوه بر هیستامین دفع می‌کنند، نشان می‌دهد که PGD₂ نیز در واکنش‌های آنافیلاکتیک هیپوتانسیو دارای اهمیت است. همان‌گونه که ذکر شد، میزان PAF در سرم با شدت آنافیلاکسی همبستگی دارد و با میزان ذاتی (ساختاری) استیل‌هیدرولازی که در روند غیرفعال‌سازی آن دخیل است، نسبت عکس دارد. فعالیت‌های رشته‌مدیاتوره‌های مشتق از ماست‌سل احتمالاً جنبه کمکی (تکمیلی) و هم‌افزا^۱ در بافت‌های هدف دارند.

تشخیص

تشخیص یک واکنش آنافیلاکتیک به یک شرح حال وابسته است که شروع علائم و نشانه‌ها ظرف چند دقیقه پس از مواجهه با ماده مسئول را آشکار می‌نماید. لازم و مقتضی است که یک واکنش کمپلکس ایمنی با واسطه کمپلمان، یک پاسخ ایدئوسنکراتیک به یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID)، یا اثرات مستقیم داروهای خاص یا عوامل تشخیصی بر روی ماست‌سل‌ها در نظر گرفته شوند. تجویز درون‌وریدی یک عامل شیمیایی دگرانوله‌کننده ماست‌سل مانند مشتقات تریاک و مواد حاجب رادیوگرافیک ممکن است موجب کهیر ژنرالیزه (فراگیر)، آنژیوادم، و احساس فشار خلف جناغی با یا بدون انقباض نایژه یا هیپوتانسیون قابل کشف از نظر بالینی گردد. در واکنش آنافیلاکتیک تزریق خون که در بیماران مبتلا به نقص IgA روی می‌دهد، اختصاصی بودن مربوطه متکی بر IgG یا IgE ضد IgA است. گمان می‌رود که مکانیسم واکنش با واسطه IgG ضد IgA شامل فعال‌شدن کمپلمان همراه با مشارکت ثانویه ماست‌سل می‌باشد.

در گذشته وجود IgE اختصاصی در خون بیماران مبتلا به آنافیلاکسی سیستمیک به روش زیر مشخص می‌شد: سرم بیمار به داخل درم یک فرد گیرنده طبیعی به صورت پاسیو

۵-۱۰ دقیقه‌ای، حجم‌افزاهایی مانند نرمال سالین، و داروهای وازوپرسور مانند دوپامین (در صورت وجود هیپوتانسیون مقاوم به درمان) را تجویز نمود. جبران کاهش حجم داخل عروقی ناشی از نشت وریدهای پس‌مویرگی ممکن است به چندین لیتر سالین نیاز داشته باشد. اپی‌نفرین دارای اثرات هم α و هم β آدرنژیک است و موجب انقباض عروقی، شل شدن عضلات صاف نایژه، و کاهش نفوذپذیری افزایش‌یافته وریدها می‌گردد. تجویز اکسیژن به تنهایی از طریق یک کاتتر بینی یا همراه با آلوتروپ با استفاده از نبولایزر ممکن است کمک‌کننده باشد، اما چنانچه هیپوکسی پیشرونده روی دهد لوله‌گذاری درون نای و یا انجام تراکئوستومی جهت تجویز اکسیژن الزامی است. داروهای کمکی مانند آنتی‌هیستامین دیفن‌هیدرامین ۵۰-۱۰۰mg عضلانی یا وریدی و آمینوفیلین ۰/۲۵۰/۵g وریدی به ترتیب جهت کپیر-آنژیوادم و برونکواسپاسم مناسب می‌باشند. گلوکوکورتیکوئیدهای درون‌وریدی (۵/۱mg/kg) متیل‌پردنیزولون) برای واقعه حاد مؤثر نیستند، اما ممکن است عود دیررس برونکواسپاسم، هیپوتانسیون، یا کپیر را تخفیف دهند.

پیشگیری

در پیشگیری از آنافیلاکسی باید حساسیت گیرنده، دوز و مشخصات عامل تشخیصی یا درمانی، و اثر روش تجویز بر سرعت جذب در نظر گرفته شود. داروهای بتابلورک در بیمارانی که در خطر واکنش‌های آنافیلاکتیک هستند ممنوعیت نسبی دارند، به ویژه در افرادی که نسبت به سم دوبالان حساس می‌باشند یا آنهایی که تحت ایمنی‌درمانی جهت آلرژی دستگاه تنفسی هستند. چنانچه سابقه قطعی از یک واکنش آنافیلاکتیک نسبت به یک دارو در گذشته، هر چند خفیف، وجود داشته باشد، عاقلانه است که دارویی با ساختمان متفاوت انتخاب گردد. شناخت واکنش‌دهی متقاطع (cross-reactivity) در میان داروها حیاتی است، زیرا به طور مثال سفالوسپورین‌ها یک ساختار حلقوی دارند که با پنی‌سیلین‌ها واکنش متقاطع نشان می‌دهد. هنگام انجام آزمون پوستی، یک آزمون پوستی با سوزن یا خراش باید قبل از آزمون پوستی داخل درمی انجام شود، زیرا روش داخل درمی خطر بالاتری برای ایجاد آنافیلاکسی در بر دارد.

تزریق و سپس در ۲۴ ساعت بعد آنتی‌ژن در همان ناحیه قرار داده می‌شود، که به دنبال آن کپیر و قرمزی دیده می‌شود (واکنش Prausnitz-Küstner). در طب بالینی امروزی، روش‌های رادیوایمونوآسی با استفاده از آنتی‌ژن‌های خلوص‌یافته یا نوترکیب می‌توانند حضور IgE اختصاصی را در سرم بیماران دچار واکنش‌های آنافیلاکتیک نشان دهند، و پس از بهبود بیمار می‌توان آزمون پوستی را انجام داد تا یک کپیر و قرمزی موضعی در واکنش به آنتی‌ژن مورد نظر ایجاد گردد. افزایش سطوح تریپتاز در سرم، فعال شدن ماست‌سل‌ها را در یک واکنش سیستمیک مطرح می‌کند و جهت تشخیص آنافیلاکسی همراه با دوره‌های هیپوتانسیون در طی بیهوشی عمومی یا به هنگام بروز نتایج مرگبار اطلاعات سودمندی را به همراه دارد. با این حال، به دلیل نیمه‌عمر کوتاه تریپتاز، بهترین زمان تشخیص افزایش سطح آن در عرض ۴ ساعت پس از یک واکنش سیستمیک است. علاوه بر این، مشخصه واکنش‌های آنافیلاکتیک نسبت به غذاها آن است که با افزایش میزان سرمی تریپتاز همراه نیستند.

درمان آنافیلاکسی

تشخیص زودرس واکنش آنافیلاکتیک ضروری است، زیرا ظرف چند دقیقه تا چند ساعت پس از اولین نشانه‌ها موجب مرگ می‌شود. نشانه‌های خفیف مانند خارش و کپیر را می‌توان با تجویز ۰/۵-۰/۳mL از اپی‌نفرین ۱ به ۱۰۰۰ (۱mg/mL) به صورت زیرپوستی یا عضلانی کنترل کرد، و در صورت نیاز می‌توان دوزها را در فواصل ۵-۲۰ دقیقه‌ای برای موارد شدید تکرار نمود. در بررسی‌های مربوط به آنافیلاکسی نسبت به مواد غذایی، ناتوانی در کاربرد [به موقع] اپی‌نفرین در عرض ۲۰ دقیقه از بروز نشانه‌ها عامل خطرسازی است که نشانگر یک فرجام نامطلوب است. چنانچه ماده آنتی‌ژنی به یکی از اندام‌ها تزریق شده باشد، می‌توان با بستن سریع تورنیکه در منطقه پروگزیمال نسبت به ناحیه واکنش، تجویز ۰/۲mL اپی‌نفرین ۱ به ۱۰۰۰ به ناحیه، و خارج کردن نیش حشره (در صورت وجود) بدون اعمال فشار بر آن، سرعت جذب را کاهش داد. انفوزیون درون وریدی باید به نحوی آغاز شود که بتوان ۲/۵mL از اپی‌نفرین ۱ به ۱۰,۰۰۰ در فواصل

قبل از تجویز مواد خاصی که احتمال ایجاد واکنش‌های آنافیلاکتیک دارند، این آزمون‌ها باید انجام شوند. آزمون پوستی برای آنتی‌بیوتیک‌ها یا داروهای شیمی‌درمانی باید فقط در بیمارانی انجام شود که یک سابقهٔ بالینی مثبت مؤید یک واکنش با میانجی‌گری IgE و نیاز قریب‌الوقوع به آنتی‌بیوتیک مورد نظر دارند؛ آزمون پوستی برای بثورانی که IgE میانجی آنها نیست، ارزش ندارد. در مورد پنی‌سیلین، دوسوم بیمارانی که سابقه مثبت واکنش و آزمون پوستی مثبت با بنزیل پنی‌سیلوئیل - پلی‌لیزین (BPL) و/یا مخلوط مشخص‌کنندهٔ فرعی (MDM) فرآورده‌های بنزیل پنی‌سیلین دارند با درمان واکنش‌های آلرژیک را تجربه می‌کنند، و این واکنش‌ها در بیمارانی که با مخلوط مشخص‌کنندهٔ فرعی واکنش می‌دهند تقریباً همیشه از نوع آنافیلاکتیک می‌باشند. حتی بیمارانی فاقد سابقه قبلی واکنش‌های بالینی در ۶-۲٪ موارد دارای آزمون‌های مثبت پوستی با این دو ماده آزمایشی می‌باشند، و حدود ۳۰۰۰ بیمارانی با سابقه منفی طی درمان آنافیلاکسی را تجربه می‌کنند، که میزان مرگ‌ومیر آن تقریباً ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ می‌باشد.

اگر یک داروی واجد خطر واکنش آنافیلاکتیک مورد نیاز باشد بدان دلیل که جایگزینی برای آن وجود ندارد که با آن واکنش متقاطع نداشته باشد، حساسیت‌زدایی با اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر رده‌های دارویی از طریق وریدی، زیرپوستی، یا خوراکی قابل انجام است. نوعاً، مقادیر درجه‌بندی‌شدهٔ آنتی‌بیوتیک از طریق یک روش منتخب تجویز و ابتدا با میزان زیر دوز آستانه جهت پیدایش یک واکنش نامطلوب و سپس با استفاده از دوزهای دوبرابرشونده تا رسیدن به دوز درمانی، به بیمار داده می‌شوند. به علت خطر آنافیلاکسی سیستمیک در طی حساسیت‌زدایی، چنین عملی باید فقط تحت نظارت یک متخصص و در شرایطی انجام شود که تجهیزات احیا در دسترس بوده و مسیر وریدی آماده باشد. پس از انجام حساسیت‌زدایی (رفع حساسیت)، ادامهٔ تجویز دارو در فواصل زمانی منظم در سرتاسر دورهٔ درمان به منظور جلوگیری از ایجاد مجدد یک حوضچهٔ بزرگ از سلول‌های حساس‌شده ضروری است.

شکل متفاوتی از حفاظت فرد عبارت است از پیدایش آنتی‌بادی‌های مسدودکننده (blocking) از ردهٔ IgG که

دارای اثر حفاظتی علیه آنافیلاکسی ناشی از سمٔ دوبالان می‌باشد [از طریق کنش متقابل با آنتی‌ژن، به نحوی که میزان کمتری از آن به ماست‌سل‌های بافنی حساس‌شده برسد]. بیشینهٔ خطر واکنش‌های آنافیلاکتیک سیستمیک در اشخاصی که نسبت به دوبالان حساسیت دارند، زمانی است که همراه آن آزمون پوستی مثبت وجود داشته باشد. با وجود آن که فقط واکنش‌دهی متقاطع خفیفی میان سمٔ زنبور عسل و سمٔ زنبور زرد اجتماعی (yellow jacket) وجود دارد، اما میزان بالایی از واکنش‌دهی متقاطع میان سمٔ زنبور زرد و بقیهٔ سموم زنبورهای درشت (زنبورهای زرد یا زنبورهای با چهرهٔ بدون مو و زنبورهای بی‌عسل) وجود دارد. پیش‌گیری شامل تعدیل فعالیت‌های خارج از خانه به‌منظور اجتناب از این موارد می‌باشد: برهنه‌ماندن پاها، استفاده از لوازم آرایش معطر، غذا خوردن در مکان‌هایی که حشرات را جذب می‌کنند، چیدن بوته‌های خار یا علف، و به‌دور انداختن اشغال (خاکروبه) و میوه‌های از درخت افتاده. همچنان که در مورد کلیه حساسیت‌های آنافیلاکتیک صادق است، فرد باید یک بازوبند اطلاع‌دهنده به خود ببندد و دسترسی فوری به یک کیت اپی‌نفرین با قابلیت تزریق خودکار (که تاریخ انقضای آن نگذشته است) داشته باشد. ایمنی‌درمانی به مدت ۵ سال می‌تواند باعث ایجاد حالتی از مقاومت نسبت به واکنش‌های ناشی از گزش شود که مستقل از سطوح سرمی IgG یا IgE اختصاصی است. در کودکان زیر ۱۰ سال مبتلا به یک واکنش سیستمیک محدود به پوست، احتمال پیشرفت عارضه به‌سوی تظاهرات شدیدتر تنفسی یا عروقی پایین است، و بنابراین ایمنی‌درمانی توصیه نمی‌شود.

کهیر و آنژیوادم

تعریف

کهیر و آنژیوادم ممکن است جداگانه یا با همدیگر به‌صورت تظاهرات پوستی ادم غیرگونه‌گذار لوکالیزه ظاهر شوند؛ پدیدهٔ مشابهی ممکن است در سطوح مخاطی مجاری تنفسی فوقانی یا مجاری گوارشی روی دهد. کهیر (urticaria) فقط بخش سطحی درم را دربر می‌گیرد، و به‌صورت ضایعات با محیط کاملاً مشخص و دارای حاشیه‌های اریتماتو، برآمده و دندانه‌دار همراه با مرکز رنگ‌پریده می‌باشد که ممکن است به

اگرچه اشخاص در هر گروه سنی ممکن است کهیر و یا آنژیودام حاد یا مزمن را تجربه کنند، ولی فراوانی این ضایعات پس از دوره بلوغ افزایش می‌یابد، و بیشترین میزان شیوع آنها در دهه سوم زندگی است. در واقع، مطالعه‌ای که بر روی دانشجویان کالج به عمل آمد دال بر آن بود که حدود ۲۰-۱۵٪ آنان یک واکنش کهیری خارش‌دار را تجربه کرده بودند.

طبقه‌بندی کهیر - آنژیودام که در **جدول ۱-۳۷۶** نمایش داده شده است، بر مکانیسم‌های متفاوت ایجاد بیماری بالینی تأکید دارد، و برای تشخیص افتراقی سودمند است. با این حال، بیشتر موارد کهیر مزمن نهان‌زاد (idiopathic) هستند. پیدایش کهیر و یا آنژیودام در فصل مناسب در مبتلایان به آلرژی تنفسی فصلی یا در نتیجه برخورد با حیوانات یا کپک‌ها، به ترتیب به استنشاق یا برخورد فیزیکی با گرده‌های گیاهی، شوره‌های جانوری و اسپورهای کپکی نسبت داده می‌شود. با این حال، کهیر و آنژیودام ثانوی به استنشاق نسبتاً ناشایع هستند (در مقایسه با کهیر و آنژیودام ناشی از خوردن میوه‌های تازه، نرم‌تنان صدف‌دار، ماهی‌ها، فرآورده‌های شیر، شکلات، گیاهان خوراکی شامل بادام زمینی، و داروهای مختلف، که ممکن است موجب نه تنها سندرم آنافیلاکتیک با شکایات قابل ملاحظه گوارشی، بلکه هم‌چنین کهیر به تنهایی شوند).

علل دیگر شامل محرک‌های فیزیکی مانند سرما، اشعه خورشید، ورزش، و تحریک مکانیکی هستند. کهیرهای فیزیکی را می‌توان با توجه به رویداد تشدیدکننده و دیگر جنبه‌های تظاهر بالینی آنها تشخیص داد. درماتوگرافیسم، که در ۴-۱٪ افراد روی می‌دهد، مشخص می‌شود با ظهور یک کهیر خطی در محلی که توسط یک شیء سخت ضربه‌ای کوتاه و تیز [به پوست] وارد شود، یا ظهور هر شکلی از ضایعه که متناسب با رویداد ایجادکننده آن باشد (**شکل ۳-۳۷۶**). میزان شیوع درماتوگرافیسم در دهه‌های دوم و سوم به اوج خود می‌رسد. درماتوگرافیسم تحت تأثیر اتوبی نیست، و طول دوره آن عموماً کمتر از ۵ سال است. کهیر فشاری (pressure u.)، که اغلب به همراه کهیر مزمن ایدیوپاتیک یافت می‌شود، در پاسخ به یک محرک طولانی‌مدت مانند تسمه‌ها یا کمربندهایی که به شانه آویخته

طبقه‌بندی کهیر و آنژیودام

جدول ۱-۳۷۶

۱. وابسته به Ige

الف) حساسیت به آنتی‌ژن اختصاصی (گرده‌ها، غذاها، داروها، قارچها، کپک‌ها، سم دویلان، کرم‌ها)
ب) فیزیکی: درماتوگرافیسم، ناشی از سرما، خورشییدی، فشاری، کولی‌نژیک
ج) خودایمن

۲. با واسطه برادی‌کینین

الف) آنژیودام ارثی: نقص مهارگر C1: خنثی (نوع ۱) و مربوط به اختلال عملکرد (نوع ۲): فاکتور XII جهش‌یافته (نوع ۳)
ب) آنژیودام اکتسابی: نقص مهارگر C1: مهارگر صد C1 و ضد ایدیوتیپ

ج) مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین

۳. با واسطه کمپلمان

الف) واسکولیت نکروزان

ب) بیماری سرم

ج) واکنش به فرآورده‌های خونی

۴. غیرایمونولوژیک

الف) عوامل آزادکننده مستقیم ماست سل (مخدرها، آنتی‌بیوتیک‌ها، کورار، D-توبوکورارین، مواد حاجب رادیولوژیک)
ب) عواملی که متابولیسم اسید آراشیدونیک را تغییر می‌دهند (آسپرین و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، رنگبزه‌های آرو، و بزوات‌ها)

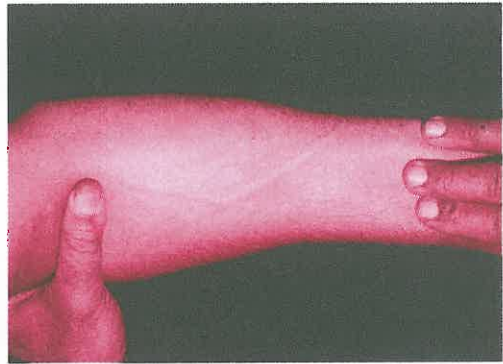
۵. ایدیوپاتیک

هم پیوسته و تبدیل به ضایعات غول‌آسا شوند. آنژیودام یا خیز عروقی (angioedema) عبارت است از یک ادم لوکالیزه با حدود کاملاً مشخص، که لایه‌های عمقی تر پوست (شامل بافت زیرپوستی) را درگیر می‌کند و می‌تواند دیواره روده را نیز مبتلا کند. حملات راجعه کهیر و یا آنژیودام با دوره زمانی کمتر از ۶ هفته حاد به حساب می‌آیند، در حالی که حملاتی که بیش از این مدت طول بکشند تحت عنوان مزمن خوانده می‌شوند.

عوامل مستعدکننده و سبب‌شناسی

وقوع کهیر و آنژیودام احتمالاً با فراوانی بیشتری از آنچه معمولاً شرح داده می‌شود، صورت می‌گیرد؛ علت این امر ماهیت ناپایدار و خودمحدودشونده این بثورات است که وقتی محدود به پوست باشند، به‌ندرت نیاز به توجه پزشکی دارند.

Dermographism



شکل ۳-۳۷۶ ضایعه کهمیری درموگرافیک، که بر اثر کشیدن ملایم و آرام لبه یک تیغه زبانه‌دار بر روی ساعد ایجاد می‌شود. این عکس، که پس از ۲ دقیقه گرفته شده است، یک واکنش کهمیر و قرمزی بارز و مشخص به شکل X را نشان می‌دهد.

می‌شوند، دویدن (در مورد پاها) یا کار با دست (در مورد دست‌ها) ایجاد می‌شود. کهمیر کولی‌نرژیک از این نظر که ضایعات خارش‌دار آن اندازه کوچک (۱-۲mm) دارند و به وسیله منطقه‌ای وسیع از اریتم احاطه می‌شوند، ضایعه‌ای متمایز و مشخص می‌باشد. حملات آن توسط تب، حمام یا دوش آب داغ یا ورزش تشدید پیدا می‌کنند و به‌طور احتمالی به افزایش دمای مرکزی بدن نسبت داده می‌شوند. آنافیلاکسی ناشی از ورزش می‌تواند به‌وسیله فعالیت به تنهایی برانگیخته شود یا وابسته به صرف غذا پیش از فعالیت باشد. این عارضه با وجود IgE مختص گلیادین α -5 (جزئی از گندم) مرتبط است. تظاهر بالینی آن می‌تواند محدود به برافروختگی، اریتم و کهمیر خارش‌دار باشد، ولی می‌تواند به‌سوی آنژیوادم صورت، اوروفارنکس، حنجره یا روده و یا به سوی کلاپس عروقی پیشرفت کند. این ضایعه توسط عادی بودن اندازه کهمیر و عدم بروز به‌دنبال تب یا حمام آب داغ، از کهمیر کولی‌نرژیک تمایز داده می‌شود. کهمیر ناشی از سرما محدود به مناطقی از بدن است که در معرض دمای پایین محیط یا اجسام سرد قرار دارند، ولی با غوطه‌ور شدن در آب سرد (شناکردن) می‌تواند به‌سوی کلاپس عروقی پیشرفت نماید. کهمیر خورشیدی (solar u.) بر اساس پاسخ به

بخش‌های اختصاصی طیف نور، به شش زیرگروه تقسیم می‌شود. آنژیوادم ارتعاشی (vibratory a.) می‌تواند پس از سال‌ها برخورد شغلی [با یک عامل] ایجاد شود یا این که ایدیوپاتیک باشد. این عارضه ممکن است با کهمیر کولی‌نرژیک همراه باشد. سایر اشکال نادر آلرژی فیزیکی (که همواره به وسیله یک محرک ویژه مشخص می‌شوند)، شامل این موارد هستند: کهمیر حرارتی موضعی، کهمیر آب‌زاد (aquagenic u.) ناشی از برخورد با آب با هر دما (که گاه با پلی‌سیتمی حقیقی همراه است)، و کهمیر تماسی (contact u.) ناشی از کنش متقابل مستقیم با یک ماده شیمیایی.

آنژیوادم بدون کهمیر ناشی از تولید برادی‌کینین، به همراه کمبود مهارگر C_1 (C₁INH) روی می‌دهد و ممکن است به صورت مادرزادی به عنوان یک صفت اتوزومی غالب یا به صورت اکتسابی بر اثر پیدایش یک اتوانتی‌بادی ظاهر شود. مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) به علت کاهش تجزیه برادی‌کینین می‌توانند تظاهر بالینی مشابهی را در ۵-۱۰٪ از بیماران مبتلا به فشار خون بالا ایجاد نمایند. عقیده بر این است که کهمیر و آنژیوادم همراه با بیماری سرم کلاسیک یا آنژیوت نکروزان پوستی همراه با کاهش کمپلمان خون^۱، بیماری‌هایی وابسته به کمپلکس ایمنی می‌باشند. واکنش‌های دارویی نسبت به داروهای آزادکننده گرانول ماست سل و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی ممکن است سیستمیک (شبیه آنافیلاکسی) یا محدود به نواحی پوستی باشند.

پاتوفیزیولوژی و تظاهرات [بالینی]

بثورات کهمیری خارش‌دار هستند، هر ناحیه‌ای از بدن از پوست سر تا کف پاها را درگیر می‌کنند، و به صورت دسته‌هایی برای مدت ۳۶-۱۲ ساعت ظاهر می‌شوند به نحوی که با ظهور ضایعات جدید ضایعات قبلی محو می‌گردند. بیشتر کهمیرهای فیزیکی (ناشی از سرما، کولی‌نرژیک، درماتوگرافیس) یک مورد استثناء هستند، و ضایعات منفرد آنها کمتر از ۲ ساعت دوام می‌آورند. شایع‌ترین محل‌های کهمیر دست و پا و صورت هستند، و آنژیوادم اغلب در ناحیه اطراف چشم و لب‌ها ظهور می‌کند. اگر چه آنژیوادم مجاری تنفسی فوقانی با گذشت زمان خودبه‌خود بهبود

(piecemeal) اضافی - که بعداً ایجاد شده است - وجود دارد. گزارشات متعددی مبنی بر رفع کپیر ناشی از سرما توسط درمان با IgE تک‌دومانی ضد انسانی (آمالیزوماب) وجود دارند. افزایش هیستامین پلاسما همراه با دگرانولاسیون ماستسل (ثابت‌شده با بیوپسی) نیز، در حملات فراگیر کپیرکولی‌نریک و آنافیلاکسی ناشی از ورزش دیده شده‌اند (که این دو عارضه به‌طور آزمایشی بر اثر ورزش روی نواز نقاله^۳ در حالی که لباس مرطوبی پوشیده شده است، ایجاد می‌گردند)، ولی فقط در کپیرکولی‌نریک کاهشی همزمان در کارکرد ریوی یافت می‌شود.

تا ۴۰٪ بیماران مبتلا به کپیر مزمن دارای یک زمینه خودایمن برای بیماری‌شان هستند که شامل اتوانتی‌بادی‌هایی علیه IgE (۱۰-۵٪) یا، شایع‌تر از آن، علیه زنجیره α از Fc ϵ RI (۳۵-۴۵٪) می‌باشند. در این بیماران، تزریق سرم اتولوگ به پوست خودشان می‌تواند موجب یک واکنش کپیر و قرمزی شامل فعال‌شدن ماستسل گردد. وجود این آنتی‌بادی‌ها را همچنین می‌توان از روی توانایی‌شان در رهاسازی هیستامین یا در برانگیختن شاخص‌های فعال‌سازی^۴ مانند CD63 یا CD203 بر روی بازوفیل‌ها تشخیص داد. ارتباط (همراهی) با آنتی‌بادی‌های ضد پراکسیداز میکروزومی و/یا تیروگلوبولین، اغلب در تیروئیدیت هاشیموتووی از نظر بالینی بارز یافت شده است. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که این اتوانتی‌بادی‌ها می‌توانند واسطه دگرانولاسیون بازوفیل باشند، که به وسیله سرم به‌عنوان منبعی برای قطعه آنافیلاتوکسیک C5a تقویت می‌شود.

آنژیودام ارثی یک بیماری اتوزومی غالب است که نزد حدود ۸۵٪ از بیماران ناشی از نقص C1INH (نوع ۱) و نزد بقیه بیماران ناشی از یک پروتئین دارای عملکرد نامناسب (نوع ۲) می‌باشد. نوع سوم آنژیودام اکتسابی در آنهایی شرح داده شده است که عملکرد C1INH طبیعی دارند و ضایعه مسبب، شکل جهش‌یافته فاکتور XII است که منجر به تولید برادری‌کینین اضافی می‌شود. در شکل اکتسابی نقص C1INH، مصرف بیش از حد این ماده وجود دارد که یا ناشی

می‌یابد، اما ممکن است به علت انسداد حنجره تهدیدکننده حیات باشد، در حالی که درگیری دستگاه گوارش ممکن است با کولیک شکمی یا بدون تهوع و استفراغ تظاهر نماید و موجب مداخله جراحی غیرضروری گردد. در نتیجه کپیر یا آنژیودام هیچ لکه (تغییر رنگی) در ناحیه بر جای نمی‌ماند، مگر این که یک فرآیند واسکولیتی زمینه‌ای وجود داشته باشد که موجب خروج اضافی اریتروسیت‌ها از عروق گردد.

آسیب‌شناسی با ادم درم سطحی در کپیر و ادم بافت زیرپوستی و درم عمقی در آنژیودام مشخص می‌شود. رشته‌های کلاژن در نواحی گرفتار به طور گسترده‌ای از هم جدا می‌شوند و وریدچه‌ها گاهی اتساع می‌یابند. هر ارتشاح اطراف وریدچه‌ها از لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، و نوتروفیل‌هایی تشکیل شده است که با ترکیبات و تعداد متغیری وجود دارند.

احتمالاً نمونه‌ای از کپیر و آنژیودام با واسطه IgE و ماستسل که بیشترین مطالعه روی آن صورت گرفته است، کپیر ناشی از سرما است. کرایوگلوبولین‌ها یا آگلوتینین‌های سرد می‌توانند نزد ۵٪ این بیماران یافت شوند. فرو بردن یک اندام در آب سرد (حمام یخ) موجب پیدایش آنژیودام بخش دیستال همراه با کپیر در سطح مشترک آن اندام با هوا ظرف چند دقیقه بعد می‌گردد. در مطالعات بافت‌شناسی دگرانولاسیون قابل ملاحظه ماستسل‌ها به همراه ادم درم و بافت زیرپوستی آشکار می‌شود. در خون خروجی وریدی اندام سردشده که دچار آنژیودام شده است، افزایش قابل توجه مقدار هیستامین پلاسما یافت می‌شود، در حالی که خون خروجی وریدی اندام طبیعی طرف مقابل افزایش مقدار این واسطه را نشان نمی‌دهد. در پلاسمای خون خروجی وریدی و در مایع حاصل از تاول‌های مکشی (suction blisters) در نقاط ضایعه‌دار (ایجادشده به‌طور آزمایشی) در مبتلایان به درموگرافیسیم، کپیر فشاری، آنژیودام ارتعاشی، کپیر نوری و کپیر حرارتی، سطوح افزایش‌یافته هیستامین یافت شده‌اند. در آنالیز فراساختمانی^۱، الگوی دگرانولاسیون ماستسل در کپیر ناشی از سرما شبیه یک پاسخ با واسطه IgE است (با به حالت محلول درآمدن محتوای گرانول، جوش خوردن غشای پری‌گرانولار و غشای سلولی، و تخلیه محتوای گرانول)؛ در حالی که در یک ضایعه درموگرافیک، یک دگرانولاسیون منطقه‌ای^۲ [یا دگرانولاسیون تکه‌تکه

1- ultrastructural analysis: بررسی جزئیات ساختمانی

2- zonal d.

۳-treadmill: چرخ روان

4- activation markers

از کمپلکس‌های ایمنی متشکل از آنتی‌بادی ضد ایدیوتیپی و IgG تک‌دودمانی ارائه شده توسط لنفوم‌های سلول B و یا ناشی از وجود یک اتوآنتی‌بادی بر علیه C1INH می‌باشد. C1INH موجب وقفه عملکرد کاتالیتیک فاکتور XII فعال شده (فاکتور هگمن) و کالیکرئین و همچنین اجزای C1r/C1s از C1 می‌شود. در طی حملات بالینی آنژیوادم، بیمارانی که دچار نقص C1INH هستند دارای سطوح افزایش یافته برادی‌کینین در پلاسما و به خصوص در جریان خروجی وریدی اندام درگیر، و کاهش سطوح پره‌کالیکرئین و کینینوژن با وزن مولکولی بالا (که برادی‌کینین از آن جدا می‌شود)، می‌باشند. کاهش همزمان در سوبسترهای کمپلانی C4 و C2 نشانگر عمل C1 فعال شده در طی چنین حملاتی است. موشه‌هایی که گسستگی هدف‌گیری شده در ژن C1INH دارند، افزایش طولانی مدتی در نفوذپذیری عروقی نشان می‌دهند. پاتوبیولوژی ذکر شده با تجویز یک مهارکننده ACE (کاپتوپریل) تشدید می‌شود و با جفت‌گیری سوبه خنثای C1INH با یک سوبه خنثای گیرنده برادی‌کینین ۲ (Bk2R) تخفیف می‌یابد. از آنجا که ACE تحت عنوان کینیناز II نیز توصیف می‌شود، استفاده از مسددهای آن موجب اختلال در تجزیه برادی‌کینین می‌شود و آنژیوادم ایدیوسنکراتیک در بیماران هیپرتانسیو دارای C1INH طبیعی را توجه می‌کند. آنژیوادم با واسطه برادی‌کینین (چه توسط مهارگرهای ACE ایجاد شود، چه بر اثر کمبود C1INH)، به دلیل غیاب آشکار کپیر همراه، مورد توجه است.

تشخیص

آغاز سریع و ماهیت خودمحدودشونده بثورات کپیری و آنژیوادماتو، تابلوهایی هستند که موجب تشخیص و تمایز آنها می‌شوند. خصوصیات اضافی دیگر عبارتند از پیدایش دستجات کپیر در مراحل مختلف تکامل و توزیع نامتقارن آنژیوادم. کپیر و یا آنژیوادمی که با مکانیسم‌های وابسته به IgE سروکار دارند، اغلب با توجه به نکات موجود در تاریخچه بیمار (که دال بر وجود محرک‌های فیزیکی یا آلرژن‌های خاص هستند)، وقوع فصلی، و قرار گرفتن در معرض محیط‌های خاص، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. افزایش مستقیم تعداد ضایعات بر اثر محرک‌های فیزیکی بسیار

ارزشمند است، زیرا در بیشتر موارد علت ضایعه را تعیین می‌کند. تشخیص یک آلرژن محیطی بر اساس تاریخچه بالینی را می‌توان به کمک آزمون پوستی یا اندازه‌گیری میزان IgE ویژه آلرژی در سرم قطعیت بخشید. کپیر و یا آنژیوادم با واسطه IgE، ممکن است با افزایش IgE تام (total) یا اتوزینوفیلی محیطی همراه باشند یا نباشند. تب، لکوسیتوز، و افزایش سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) وجود ندارند.

طبقه‌بندی حالات کپیری و آنژیوادماتو که در جدول ۱-۳۷۶ بر حسب مکانیسم‌های احتمالی مورد اشاره قرار گرفته است، لزوماً برخی نکات مربوط به تشخیص افتراقی را در بر می‌گیرد. کاهش کمپلمان خون در بیماری ماست سل با واسطه IgE دیده نمی‌شود و می‌تواند بازتاب یک ناهنجاری اکتسابی - که عموماً به تشکیل کمپلکس‌های ایمنی نسبت داده می‌شود - یا یک کمبود ژنتیکی C1INH باشد. کپیر راجعه مزمن (که عموماً در زنان یافت می‌شود) همراه با دردهای مفصلی، افزایش ESR و میزان طبیعی یا کاهش یافته کمپلمان خون، دال بر یک آنژیت نکروزان پوستی زمینه‌ای است. کپیر واسکولیتی نوعاً بیش از ۷۲ ساعت به طول می‌انجامد، در حالی که دوره کپیر معمولی اغلب کمتر از ۳۶-۱۲ ساعت است. تأیید آن بستگی به بیوپسی دارد که ارتشاح سلولی، خرده‌های (debris) هسته‌ای و نکروز فیبرینوئید وریدچه‌ها را نشان می‌دهد. همین روند پاتوبیولوژیک مسئول کپیری است که همراه با بیماری‌هایی مانند لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا هپاتیت ویروسی (با یا بدون آرتریت همراه) یافت می‌شود. بیماری سرم به تنهایی (به خودی خود) یا یک اختلال بالینی مشابه به علت دارو، شامل نه فقط کپیر بلکه همچنین افزایش دمای بدن (pyrexia)، لنف‌آدنوپاتی، درد عضلانی (میالژی) و درد مفصلی (آرترالژی) یا التهاب مفصل (آرتریت) می‌باشد. واکنش‌های کپیری نسبت به فرآورده‌های خونی یا نسبت به تجویز داخل‌وریدی ایمونوگلوبولین از روی عامل ایجادکننده آنها تشخیص داده می‌شوند و عموماً پیشرونده نیستند [مگر این که در حالت اول فرد گیرنده کمبود IgA داشته باشد و در حالت دوم معرّف به کار رفته دچار تراکم یا تجمع شده باشد (aggregated)].

تشخیص آنژیوادم ارثی نه تنها به کمک تاریخچه

شناسایی عوامل اتیولوژیک و سپس حذف آنها رضایت‌بخش‌ترین برنامه درمانی است. این رویکرد برای درجات متغیری از واکنش‌هایی که با واسطه IgE نسبت به آلرژن‌ها یا محرک‌های فیزیکی روی می‌دهند، عملی است. در اغلب اَشکال کهیر، آنتی‌هیستامین‌های H_1 مانند کلرفنیرامین یا دیفن‌هیدرامین به خوبی پیدایش کهیر و خارش را کاهش می‌دهند، اما به دلیل اثرات جانبی‌شان، عموماً ابتدا داروهای غیرخواب‌آور مانند لوراتادین، دزloratadine، و فیکسوفنادین، یا داروهای اندکی خواب‌آور مانند ستیریزین یا لووستیریزین مورد استفاده قرار می‌گیرند. هنگامی که آنتی‌هیستامین‌های H_1 مؤثر نباشند، سیپروهیتادین (با دوز آغازین ۸ mg و با دامنه تا ۳۲ mg در روز) و به خصوص هیدروکسی‌زین (با دوز آغازین ۴۰ mg و با دامنه تا ۲۰۰ mg در روز) مؤثر بوده‌اند. افزودن یک آنتاگونیست H_2 مانند سایمتیدین، رانی‌تیدین یا فاموتیدین با دوز عادی می‌تواند هنگامی که آنتی‌هیستامین‌های H_1 کافی نیستند، تأثیر درمان را بیشتر کند. دوکسپین که یک ترکیب سه‌حلقه‌ای دی‌بنزوکسپین با فعالیت آنتاگونیستی برای گیرنده H_1 و H_2 هر دو است، یک جایگزین دیگر می‌باشد. یک آنتاگونیست گیرنده CysLT1 مانند montelukast (۱۰ mg) در روز) یا zafirlukast (۲۰ mg دو بار در روز)، می‌تواند یک تکمیل‌گر درمانی مهم باشد.

گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی ارزشی ندارند، و به‌علت سمیت درازمدت از گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک در کهیر ایدیوپاتیک، کهیر ناشی از آلرژن، یا کهیر فیزیکی اجتناب می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک در کنترل بیماران مبتلا به کهیر فشاری، کهیر واسکولیتی (به‌خصوص با غلبه ائوزینوفیل)، آنژیوادم ایدیوپاتیک یا با بدون کهیر، یا کهیر مزمنی که به درمان مرسوم پاسخ ضعیفی می‌دهد، سودمند می‌باشند. در کهیر واسکولیتی پایدار، هیدروکسی کلروکین، داپسون، یا کلشی‌سین ممکن است پس از هیدروکسی‌زین و قبل از یا به همراه گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک به رژیم افزوده گردند. در بیماران مبتلا به کهیر مزمن ناهانزاد یا مزمن خودایمن که شدید است و پاسخ ضعیفی به سایر روش‌های

خانوادگی، بلکه با توجه به فقدان خارش و ضایعات کهیری، بارز بودن حملات گوارشی راجعه کولیک و اپیزودهای ادم حنجره مطرح می‌شود. تشخیص آزمایشگاهی وابسته به نشان دادن کمبود آنتی‌ژن C1INH (نوع ۱) و یا پروتئین فاقد عملکرد (نوع ۲) از طریق یک روش سنجش مهاري کاتالیتیک است. با این که سطوح C1 طبیعی هستند، اما سوپستراهای آن یعنی C2 و C4 به صورت طولانی‌مدت کاهش دارند و در طی حملات به‌علت فعال‌شدن C1 بیشتر باز هم کاهش پیدا می‌کنند. بیماران مبتلا به اشکال اکتسابی کمبود C1INH تظاهرات بالینی مشابهی دارند، ولی تفاوت آنها در این است که فاقد یک عنصر خانوادگی هستند. به علاوه، در سرم آنها کاهش عملکرد C1 و پروتئین C1q و همچنین C1INH، C4، و C2 یافت می‌شود. نقص مادرزادی و اکتسابی C1INH و آنژیوادم ناشی از مهارگر ACE، با افزایش سطوح برادی‌کینین همراه می‌باشند. سرانجام، نوع سوم آنژیوادم اکتسابی با سطوح طبیعی پروتئین‌های مکمل مرتبط است.

کهیر و آنژیوادم را بایستی از حساسیت تماسی افتراق داد؛ اختلال اخیر یک بیماری بثور و زیکولی حاد است که در صورت برخورد مداوم با آلرژن به‌سوی ضخیم‌شدگی مزمن پوست پیشرفت می‌کند. آنها همچنین بایستی از درماتیت آتوپیک افتراق داده شوند؛ اختلال اخیر ممکن است به صورت اریتم، ادم، پاپول، تشکیل و زیکول و تراوش خون از پوست (oozing) پدیدار شود و به سمت یک مرحله تحت‌حاد و مزمن پیش برود که طی آن تشکیل و زیکول میزان کمتری داشته یا وجود ندارد و پوسته‌ریزی (scaling)، شکاف یا ترک‌برداشتن پوست (fissuring) و لیکنیفیه‌شدن (lichenification)، تظاهرات غالب بیماری هستند (و توزیع این ضایعات به گونه‌ای است که مشخصاً سطوح فلکسور را درگیر می‌کند). در ماستوسیتوز پوستی، ماکول‌ها و پاپول‌های قهوه‌ای متمایل به قرمز - که مشخصاً کهیر رنگدانه‌ای (urticaria pigmentosa) هستند - بر اثر ضربه حالت کهیری و سوزش‌دار همراه با خارش پیدا می‌کنند؛ و در ماستوسیتوز سیستمیک - یا با بدون کهیر رنگدانه‌ای - یک برافروختگی و قرمزی عمومی اپیزودیک همراه با کهیر یا بدون آن وجود دارد، ولی آنژیوادم یافت نمی‌شود.

طبقه‌بندی و پاتوفیزیولوژی

یک طبقه‌بندی برای ماستوسیتوز که با توافق همگان صورت گرفته است، ماستوسیتوز پوستی همراه با واریان‌های آن و چهار شکل سیستمیک را منظور می‌دارد (جدول ۲-۳۷۶). شکلی که ماستوسیتوز سیستمیک آرام (ISM)^۱ نام دارد، بیشتر بیماران را در بر می‌گیرد؛ این اصطلاح دلالت بر آن دارد که شاهدهی از یک اختلال هماتولوژیک همراه، بیماری کبدی یا لنف‌آدنوپاتی وجود ندارد، و بیماری مذکور امید به زندگی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در ماستوسیتوز سیستمیک همراه با بیماری دودمانی هماتولوژیک رده غیرماست سل (SM-AHNMD)، پیش‌آگهی توسط ماهیت اختلال همراه (که می‌تواند از دیس‌میلوپوئز تا لوکمی متغیر باشد) تعیین می‌شود. در ماستوسیتوز سیستمیک مهاجم (ASM)^۲، ارتشاح / تکثیر ماست سل در اندام‌های متعدد مانند کبد، طحال، روده، CNS، و یا استخوان، پیش‌آگهی نامطلوبی را ایجاد می‌کند؛ زیرگروهی از این بیماران ائوزینوفیلی قابل‌ملاحظه همراه با هپاتواسپلنومگالی و لنف‌آدنوپاتی دارند. لوکمی ماست سل نادرترین شکل بیماری و در حال حاضر همواره کشنده است؛ خون محیطی حاوی ماست سل‌های آتیپیک در گردش است که به صورت متاکروماتیک رنگ می‌گیرند. یک شکل غیرلوکمیک MCL با عدم وجود ماست سل در گردش خون زمانی که درصد ماست سل‌های نابالغ درجه بالا^۳ در گستره مغز استخوان بیش از ۲۰٪ در یک ناحیه غیراسپیکولار است، شناخته می‌شود. سارکوم ماست سل و ماستوسیتوم خارج‌پوستی، تومورهای نادر نوپر ماست سل با ویژگی‌های به ترتیب بدخیم و خوش‌خیم هستند.

یک جهش نقطه‌ای A تا T در کدون ۸۱۶ c-kit که موجب جایگزینی والین به جای اسید آسپارتیک می‌شود، در رده‌های سلولی متعدد در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز یافت می‌شود، که موجب یک جهش پیکره‌ای کارکردزا^۴ می‌شود. این جابجایی، و نیز سایر جهش‌های نادر c-kit، مشخصه بیماران مبتلا به کلیه اشکال ماستوسیتوز سیستمیک است ولی در برخی از کودکان مبتلا به ماستوسیتوز پوستی نیز

درمانی می‌دهد و/یا در مواردی که میزان مورد نیاز گلوکوکورتیکوئید بیش از حد بالاست، سیکلوسپورین می‌تواند کارایی داشته باشد. برای کهیر مزمن ناشی از فعال‌شدگی ماست سل‌ها و باروفیل‌ها توسط اتوآنتی‌بادی، آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد IgE مانند omalizumab را می‌توان در نظر داشت.

درمان کمبود مادرزادی C1INH با توجه به این یافته که آندروژن‌های تضعیف‌شده نقص بیوشیمیایی را تصحیح می‌کنند و موجب حفاظت پروفیلاکتیک می‌شوند، تسهیل شده است؛ کارایی آنها به تولید مقادیری از C1INH توسط ژن طبیعی نسبت داده شده است که جهت مهار فعال‌شدن خودبخودی C1 کافی می‌باشد. داروی آنتی‌فایبرینولیتیک ε-آمینوکاپروئیک اسید ممکن است جهت پیش‌گیری قبل از عمل به کار رود، اما در بیماران دارای استعداد ترومبوتیک یا ایسکمی ناشی از آترواسکلروز شریانی ممنوع است. انفوزیون پروتئین منفرد C1INH می‌تواند برای پیش‌گیری از یک حمله حاد یا درمان آن مورد استفاده قرار گیرد؛ یک آنتاگونیست گیرنده برادی‌کینین ۲ و ecallantide (یک مهارگر کالیکرئین)، که به صورت زیرپوستی تجویز می‌شوند، هر کدام برای رفع حملات تحت بررسی هستند. برای نقص اکتسابی C1INH، درمان بدخیمی خونی زمینه‌ای توصیه می‌شود.

ماستوسیتوز سیستمیک

تعریف

ماستوسیتوز سیستمیک به صورت تزايد (گسترش) دودمانی ماست سل‌ها که در بیشتر موارد آرام و بدون درد و غیرنئوپلاسمی است، تعریف می‌شود. تزايد ماست سل‌ها عموماً فقط در مغز استخوان و مناطق طبیعی توزیع محیطی سلول‌ها - مانند پوست، مخاط دستگاه گوارش، کبد، و طحال - تشخیص داده می‌شود. ماستوسیتوز در هر سنی روی می‌دهد و مردان را اندکی بیشتر مبتلا می‌کند. میزان شیوع این بیماری ناشناخته است، وقوع خانوادگی آن نادر است، و در آن آتوبی افزایش نمی‌یابد.

1- indolent s. m.

2- aggressive s. m.

3- high-grade

4- somatic gain-in-function mutation

ایمونوفلورسانس ضایعات مغز استخوان و پوست در ISM، و طحال، گره لنفی و پوست در ASM، نشانگر فقط یک فنوتیپ ماست سل - یعنی سلول‌های کم‌طومار^۳ ظاهرکنندهٔ تریپتاز، کیماز و CPA - بوده است.

ضایعات پوستی کهیر رنگدانه‌ای پاپول‌ها یا ماکول‌های قهوه‌ای مایل به قرمز هستند که با کهیری شدن^۴ و قرمزی (اریتم) به ضربه واکنش نشان می‌دهند (علامت داربه^۵). میزان ظاهری بروز این ضایعات $\leq 80\%$ در بیماران مبتلا به ISM و $> 50\%$ در بیماران مبتلا به SM-AHNMD یا ASM است. تقریباً 1% بیماران مبتلا به ISM ضایعات پوستی دارند که به صورت ماکول‌های قهوه‌ای قطرانی با اریتم وصله‌ای^۶ قابل ملاحظه و تلائزکتازی همراه پدیدار می‌شوند (تلائزکتازی ماکولی بثوری یا براجا^۷). در بخش فوقانی جهاز گوارشی، گاستریت و زخم پپتیک مشکلات مهمی هستند. در بخش تحتانی مجرای روده، وقوع اسهال و درد شکم به افزایش تحرک ناشی از مدیاتورهای ماست سل نسبت داده می‌شود، و این وضعیت می‌تواند توسط سوءجذب (که همچنین می‌تواند نارسایی تغذیه‌ای و استئومالاسی ثانویه ایجاد کند) تشدید شود. فیبروز پری‌پورتال^۸ همراه با ارتشاح ماست سل و برتری (فزونی) اتوزینوفیل‌ها می‌تواند به هیپرتانسیون پورت و آسیب منجر شود. در برخی از بیماران، برافروختگی و کلاپس عروقی راجعه توسط یک پاسخ ایدیوسنکراتیک به دوزی ناچیز از داروهای ضدآلتهایی غیراستروئیدی، در حد قابل توجهی تشدید می‌شوند. اختلالات عصبی - روانی از نظر بالینی بیش از همه به صورت اختلال حافظهٔ نزدیک، کاهش ظرفیت توجه (دقت)، و سردردهای «شبه میگرن» پدیدار می‌شوند. بیماران ممکن است با خوردن الکل، تغییرات دما، فشار روانی (استرس)، مصرف مخدرهایی که با ماست سل کنش متقابل نشان می‌دهند، یا خوردن داروهای ضدآلتهایی غیراستروئیدی، تشدید یک علامت یا نشانهٔ بالینی خاص را تجربه کنند.

طبقه‌بندی ماستوسیتوز

جدول ۲- ۳۷۶

ماستوسیتوز پوستی (CM)

کهیر رنگدانه‌ای (UP) / ماستوسیتوز پوستی ماکولی - یابولی (MPCM) و آریانه‌ها، شکل بلاکی، شکل ندولی؛ تلائزکتازی ماکولی بثوری یا براجا (TMPE)

ماستوسیتوز منفرد پوست

ماستوسیتوز منتشر پوستی

ماستوسیتوز پوستی آرام (ISM)

ماستوسیتوز سیستمیک همراه با بیماری دودمانی همانولوژیک ردهٔ

غیرماست سل (SM-AHNMD)

ماستوسیتوز سیستمیک مهاجم (ASM)

لوکمی ماست سل (MCL)

سارکوم ماست سل (MCS)

ماستوسیتوز خارج پوستی

وجود دارد (همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت؛ زیرا ماست سل‌ها از ردهٔ مغز استخوان هستند). پیش‌آگهی برای مبتلایان به ماستوسیتوز پوستی و تقریباً همهٔ مبتلایان به ISM امید به زندگی طبیعی است، در حالی که برای مبتلایان به SM-AHNMD وابسته به یک جزء غیرماست سل است. ASM و MCL پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند. در شیرخواران و کودکان دارای تظاهرات پوستی، یعنی کهیر رنگدانه‌ای^۱ یا ضایعات تاول‌دار، درگیری احشایی معمولاً وجود ندارد، و برطرف‌شدن بیماری شایع است.

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی ماستوسیتوز سیستمیک، جدا از یک عارضهٔ لوکمیک، ناشی از اشغال بافت‌ها توسط تودهٔ ماست سل، پاسخ بافتی به آن توده، و رهایی مواد بیواکتیوی هستند که در مناطق موضعی و دوردست هر دو عمل می‌کنند. تظاهرات ایجاد شده از طریق فارماکولوژیک عبارتند از خارش، برافروختگی^۲، طپش قلب و کلاپس عروقی، زجر و آشوب (دیسترس) معده، درد کرامپی بخش تحتانی شکم، و سردرد راجعه. افزایش در بار سلول با ضایعات کهیر رنگدانه‌ای در مناطق پوست مشخص می‌گردد و یکی از علل مستقیم درد استخوان و/یا سوءجذب است. تغییرات فیبروتیک با میانجی‌گری ماست سل در کبد، طحال و مغز استخوان (ولی نه در بافت گوارشی یا پوست) ایجاد می‌شوند. آنالیز

1- urticaria pigmentosa 2- flushing

3- scroll-poor

۴-urtication: احساس سوزش شبیه به حالت تماس با گزنه

5- Darier's sign

6- patchy e.

7- telangiectasia macularis eruptiva perstans

۸-periportal: اطراف بابی

تشخیص

اگرچه تشخیص ماستوسیتوز عموماً براساس تاریخچه بالینی و یافته‌های فیزیکی مورد ظن قرار می‌گیرد، و می‌تواند با اقدامات آزمایشگاهی تقویت گردد، ولی فقط با یک تشخیص بافتی می‌تواند مسجل گردد. مطابق توافقی که صورت گرفته است، تشخیص ماستوسیتوز سیستمیک به شدت وابسته به بیوپسی مغز استخوان جهت دستیابی به معیارهای یک یافته اصلی به اضافه یک یافته فرعی یا سه یافته فرعی است (جدول ۳-۳۷۶). مغز استخوان معیار اصلی را با نشان دادن تجمعات ماستسل‌ها (اغلب در مناطق اطراف ترابکولی^۱ و اطراف عروقی همراه با لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها)، و نیز معیارهای فرعی مورفولوژی غیرطبیعی ماستسل، یک ایمونوفنوتیپ ناهنجار^۲ غشای ماستسل، یا یک جهش کدون ۸۱۶ در هر نوع سلول را در اختیار می‌گذارد. سطح تام سرمی تریپتاز و / یا جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای سنجش هیستامین، متابولیت‌های هیستامین یا متابولیت‌های PGD₂، رویکردهایی غیرتهاجمی هستند که پیش از بیوپسی مغز استخوان در نظر گرفته می‌شوند. شکل‌های pro- β و آلفای (α) تریپتاز در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک افزایش می‌یابند و یک معیار فرعی در اختیار می‌گذارند؛ شکل بتای (β) کاملاً پیشرفته ("بالغ") در بیماری که متحمل یک واکنش آنافیلاکتیک می‌شوند افزایش می‌یابد. بررسی‌های دیگر که تظاهرات بیماری آنها را ایجاد می‌کنند عبارتند از سنجش چگالی (تراکم) استخوان، اسکن استخوان، یا بررسی جامع استخوان‌بندی^۳؛ بررسی‌های بخش فوقانی جهاز گوارشی با استفاده از ماده حاجب از طریق پی‌گیری مسیر روده کوچک، CT-scan، یا آندوسکوپی؛ و یک ارزیابی عصبی - روانی. میزان استئوپوروز در ماستوسیتوز افزایش می‌یابد و ممکن است منجر به شکستگی پاتولوژیک شود.

تشخیص افتراقی مستلزم رد سایر اختلالاتی است که برافروختگی ایجاد می‌کنند. بررسی ادرار ۲۴ ساعته از نظر اسید ۵ - هیدروکسی - ایندول استیک و متانفرین‌ها باید یک تومور کارسینوئید یا یک فتوکروموسیتوم را رد کند. مشخص شده است که برخی از بیماران که با نشانه‌های فعال‌شدگی مکرر ماستسل بدون افزایش آشکار میزان ماستسل‌ها در پوست یا مغز استخوان رجوع می‌کنند، حامل ماستسل‌های

معیارهای تشخیصی برای ماستوسیتوز سیستمیک*

جدول ۳-۳۷۶

اصلی (ماژور): ارتشاحات متراکم چندکانونی ماستسل‌ها در مغز استخوان یا سایر بافت‌های خارج پوستی همراه با تأیید توسط تشخیص تریپتاز یا متاکرومازی از طریق ایمنولوژیک (immunodetection) فرعی (مینور): مورفولوژی غیرطبیعی ماستسل همراه با یک هسته دوکی‌شکل و / یا چند لوبه یا خارج مرکزی فنوتیپ ناهنجار سطح ماستسل همراه با ظهور CD25 (گیرنده IL-2) و CD2 به اضافه C117 (c-kit)

تشخیص جهش کدون ۸۱۶ در سلول‌های خون محیطی، سلول‌های مغز استخوان، یا بافت ضایعه

تریپتاز نام سرم بیش از ۲۰ ng/mL

* تشخیص مستلزم وجود معیار اصلی و یک معیار فرعی یا سه معیار فرعی است.

معیوبی با شاخص‌های دودمان‌سازی^۴ جهش C816C c-kit یا ظهور سطحی CD25 هستند. بیشتر بیماران مبتلا به آنافیلاکسی راجعه، شامل گروه نهانزاد، با آنژیوادم و / یا خس‌خس^۵ (که تظاهرات ماستوسیتوز سیستمیک نیستند) رجوع می‌کنند.

ماستوسیتوز سیستمیک

درمان

درمان ماستوسیتوز سیستمیک از یک رویکرد قدم به قدم و مبتنی بر نشانه / علامت استفاده می‌کند که مشتمل بر یک آنتی‌هیستامین H₁ برای برافروختگی و خارش، یک آنتی‌هیستامین H₂ یا مهارگر پمپ پروتون برای ترشح بیش از حد اسید معده، کرومولین سدیم خوراکی برای اسهال و درد شکم، و آسپیرین برای برافروختگی شدید با یا بدون کلاپس عروقی همراه با وجود مصرف آنتی‌هیستامین‌های H₁ و H₂، جهت وقفه بیوسنتز PGD₂ است. به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک سوءعذاب را بهبود می‌بخشند. درمان کاهنده سلولی (cytoreductive) شامل IFN- α یا کلادربین عموماً برای انواع پیشرفته و غیرآرام

1- paratrabeular

۲- ناهجا

3- skeletal survey

4- clonality markers

5- wheezing

گرده‌افشانی متقاطع به جای حشرات وابسته به باد هستند، و نیز علف‌ها و برخی از درختان خاص، مقادیر کافی گرده تولید می‌کنند، به‌نحوی که این مقادیر برای توزیع وسیع توسط جریان‌های هوا جهت ایجاد رینیت آلرژیک فصلی مناسب هستند. زمان گرده‌افشانی این گونه‌های گیاهی از یک سال تا سال دیگر در یک منطقه ویژه عموماً تغییر اندکی می‌کند، ولی در آب و هوای دیگر ممکن است کاملاً متفاوت باشد. در مناطق گرمسیری آمریکای شمالی، درختان معمولاً از ماه مارس تا ماه مه، علف‌ها در ژوئن و اوایل جولای، و گیاه آمبروسیا از میانه آگوست تا اوایل اکتبر گرده‌افشانی می‌کنند. کپک‌ها - که ماهیتاً توزیع گسترده دارند (زیرا در خاک یا مواد آلی در حال فساد وجود دارند) - ممکن است با الگویی که وابسته به شرایط آب و هوایی است، تولید هاگ‌های فراوان کنند. رینیت آلرژیک همیشگی (دائمی) در پاسخ به آلرژن‌هایی روی می‌دهد که در تمام طول سال وجود دارند، مانند [آلرژن‌های موجود در] شوره‌های جانوری، پروتئین‌های [یدن] سوسک حمام، هاگ‌های^۱ کپک‌ها، یا گردوغبار^۲ که دارای هییره‌هایی مانند *Dermatophagoides farinae* و *D. pteronyssinus* است. هییره‌های گردوغبار نمیزکنند (خورنده) ذرات پوست انسان هستند و آلرژن‌های سیستمیک پروتئاز را در مدفوع خویش دفع می‌کنند. نزد تا نیمی از مبتلایان به رینیت دائمی، هیچ آلرژن کاملاً مشخصی به عنوان عامل مسبب یافت نمی‌شود. قدرت آلرژن‌ها در ایجاد رینیت به جای نشانه‌های مجاری تنفسی تحتانی، می‌تواند به اندازه بزرگ آنها ($100-10\mu m$) و احتباس آنها درون بینی نسبت داده شود.

پاتوفیزیولوژی و تظاهرات [بالینی]

رینورé ایزودیک، عطسه و انسداد مجاری بینی همراه با اشک‌ریزش و خارش ملتحمه، مخاط بینی و اوروفارنکس، شاه‌علامت‌های رینیت آلرژیک هستند. مخاط بینی رنگ‌پریده و لزج (نرم و مرطوب) است، ملتحمه محتقن و ادماتو می‌باشد، و در حلق عموماً نکته قابل ملاحظه‌ای یافت نمی‌شود. تورم شاخک‌های بینی^۳ و غشاهای موکوسی همراه با انسداد منافذ سینوس‌ها و شیپورهای استاش، موجب

ماستوسیتوز سیستمیک در نظر گرفته می‌شود. کارایی اینها در ASM مورد اختلاف نظر است، و این امر ممکن است به محدودیتهای میزان مصرف به دلیل اثرات جانبی مربوط باشد. شیمی‌درمانی برای لوکمی‌های بارز مناسب و مقتضی است. تجویز اپی‌نفرین خود - تزریق (self-injectable) برای اکثر بیماران به دلیل افزایش بروز آنافیلاکسی توصیه می‌شود. اگر چه *c-kit* یک تیروزین کیناز گیرنده‌ای است، اما جهش کارکدزا در کدون ۸۱۶ مستعد مهار توسط imatinib mesylate نیست.

رینیت آلرژیک

تعریف

رینیت آلرژیک مشخص می‌شود با عطسه؛ ریزش مایع از بینی یا رینوره (rhinorrhea)؛ انسداد مجاری بینی؛ خارش ملتحمه، بینی و حلق؛ و اشک‌ریزش، که همگی آنها دارای ارتباطی زمانی با قرارگیری در معرض آلرژن می‌باشند. اگرچه رینیت آلرژیک به این علت که توسط گرده‌های گیاهی منتقله از راه هوا ایجاد می‌شود معمولاً یک بیماری فصلی است، ولی در محیطی که برخورد مزمن با هییره‌های گیاه آمبروسیا موجود در گرد و غبار خانه، شوره‌های جانوری، یا فرآورده‌های حشرات وجود داشته باشد، می‌تواند همیشه و به صورت مداوم (در تمام اوقات سال) یافت شود. در آمریکای شمالی، میزان بروز رینیت آلرژیک حدود ۷٪ است. میزان شیوع کلی آن در آمریکای شمالی تقریباً ۲۰٪ است، و اوج آن در دوره کودکی و بلوغ و تقریباً ۴۰٪ است.

عوامل مستعدکننده و سبب‌شناسی

رینیت آلرژیک عموماً در افراد اتوپیک، غالباً در ارتباط با درماتیت اتوپیک، آلرژی غذایی، کهیر و/یا آسم روی می‌دهد (فصل ۳۰۹). تا ۴۰٪ بیماران مبتلا به رینیت آسم را نشان می‌دهند، در حالی که حدود ۷۰٪ از مبتلایان به آسم رینیت را تجربه می‌کنند. نشانه‌های بیماری عموماً پیش از دهه چهارم زندگی ظاهر می‌شوند و با افزایش سن تمایل به کاهش تدریجی دارند، اگرچه پسرقت خودبه‌خود کامل ناشایع است. تعداد نسبتاً اندکی از علف‌های هرز (که برای

1- spores

2- dust

3- turbinates

عفونت‌های ثانویه به ترتیب سینوس‌ها و گوش میانی می‌شوند. پولیپ‌های بینی، که عبارت از برآمدگی‌های مخاطی حاوی مایع ادم با شمار متغیری از ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌های دیگرانوله هستند، می‌توانند نشانه‌های انسدادی را افزایش دهند و همزمان [با بینی] درون نازوفارنکس یا سینوس‌ها پدید آیند. با این حال، اتوپیی یک عامل خطر ساز برای پولیپ‌های بینی نیست؛ در عوض، آنها می‌توانند در بیماران مبتلا به تریاد رینوسینوزیت و آسم (که قادر به تحمل آسپیرین نیستند) و نیز در بیماران با کولونیزاسیون مزمن استافیلوکوکی (که آبرآنتی‌ژن‌هایی تولید می‌کند که به یک واکنش التهابی شدید TH_2 منجر می‌شوند)، پدید آیند.

بینی دارای منطقه‌ای وسیع از سطح مخاطی است (از طریق چین‌خوردگی‌های شاخک‌ها)، و وظیفه تنظیم دما و رطوبت هوای استنشاق شده و تصفیه کردن و به خارج فرستادن مواد ذره‌ای بزرگتر از $10\mu m$ را به عهده دارد (از طریق وارد کردن و به دام انداختن آنها در یک پتوی موکوسی)؛ [سپس] فعالیت مژده‌ای ذرات به دام افتاده را به‌سوی حلق حرکت می‌دهد. به دام افتادن گرده و هضم پوشش خارجی آن توسط آنزیم‌های مخاطی مانند لیزوزیم‌ها، آلرژن‌های پروتئینی را که عموماً دارای وزن مولکولی $40,000-100,000$ هستند، آزاد می‌سازد. کنش متقابل اولیه میان آلرژن و ماست‌سل‌های داخل اپی‌تلیال روی می‌دهد، و سپس گسترش می‌یابد تا ماست‌سل‌های عمقی‌تر پیرامون و ریدچه‌ها را نیز در بر بگیرد (هر دو گروه ماست‌سل به وسیله IgE اختصاصی حساس شده‌اند). در خلال فصل بروز نشانه‌های بیماری، زمانی که مخاط از قبل متورم و پُر خون شده است، واکنش‌دهی نامطلوب تشدید یافته‌ای نسبت به گرده فصلی وجود دارد. نمونه‌های بی‌پوسی مخاط بینی در خلال رینیت فصلی، ادم زیرمخاطی همراه با ارتشاح ائوزینوفیل‌ها و نیز تعدادی بازوفیل و نوتروفیل را نشان می‌دهند.

مایع سطح مخاطی محتوی IgA (که به‌خاطر قطعه ترش‌خی خویش در آنجا وجود دارد) و نیز IgE است؛ IgE ظاهراً از طریق انتشار از سلول‌های پلاسمایی نزدیک سطوح مخاطی وارد آنجا می‌شود. IgE به ماست‌سل‌های مخاطی و زیرمخاطی ثابت می‌شود، و شدت پاسخ بالینی به آلرژن‌های

استنشاق‌شده از نظر کمی در ارتباط با دوز گرده در محیط اطراف (طبیعت) می‌باشد. در افراد حساس، ورود آلرژن به درون بینی با عطسه، «حالت خفگی و گرفتگی»^۱ و ترشح^۲ همراه است و مایع خروجی محتوی هیستامین، PGD_2 و لکوترین‌ها می‌باشد. بدین طریق ماست‌سل‌های مخاط و زیرمخاط بینی، از طریق واکنش‌های وابسته به IgE مدیاتورهایی تولید و آزاد می‌کنند که قابلیت ایجاد ادم بافتی و ارتشاح ائوزینوفیلی دارند.

تشخیصی

تشخیص رینیت آلرژیک فصلی، عمدتاً بستگی به تاریخچه دقیقی از وقوع بیماری همزمان با گرده‌افشانی گیاهان هرز، علف‌ها یا درختان مضر دارد. مداومت داشتن رینیت آلرژیک دائمی به علت آلودگی منزل یا محل کار، تجزیه و تحلیل تاریخچه (بیماری) را دشوار می‌سازد، ولی در نشانه‌های بیماری ممکن است تغییرپذیری دیده شود که می‌تواند در ارتباط با برخورد با شوره‌های جانوری، آلرژن‌های موجود در هیرة گردوغبار، شوره بدن سوسک حمام یا آلرژن‌های شغلی مانند لاتکس باشد. مبتلایان به رینیت دائمی به‌طور شایع در دوره بزرگسالی دچار این مشکل می‌شوند و احتقان بینی و ترشح پشت بینی دارند (اغلب همراه با ضخیم‌شدگی غشاهای سینوسی که در رادیوگرافی قابل رؤیت است). رینیت دائمی غیرآلرژیک همراه با سندرم ائوزینوفیلی (NARES) در دهه‌های میانی زندگی روی می‌دهد و با انسداد (گرفتگی) بینی، عدم حس بویایی، سینوزیت مزمن، و عدم تحمل مکرر آسپیرین مشخص می‌شود. اصطلاح رینیت وازوموتور یا رینیت دائمی غیرآلرژیک معرف وضعیتی از افزایش واکنش‌دهی نازوفارنکس است که در آن مجموعه‌ای از نشانه‌های شبیه رینیت آلرژیک دائمی بر اثر محرک‌های غیراختصاصی (شامل مواد شیمیایی بودار، تغییرات دما و رطوبت هوا، و تغییر موقعیت و شغل فرد)، اما بدون ائوزینوفیلی بافتی یا یک اتیولوژی آلرژیک ایجاد می‌شود. سایر مواردی که باید رد شوند، عبارتند از: ناهنجاری‌های ساختمانی نازوفارنکس؛ برخورد با مواد محرک یا آزارنده؛ رینیت چشایی^۳ مربوط به فعال‌شدگی

1- stuffiness

2- discharge

3- gustatory r.

مايع، موجبات اندازه‌گیری سریع و مقرون به صرفه را فراهم می‌کنند. اندازه‌گیری آنتی - IgE اختصاصی در سرم، از طریق اتصال آن به یک آلرژن و تعیین مقدار آن از طریق جذب بعدی آنتی - IgE نشاندار شده با مادهٔ رادیواکتیو صورت می‌گیرد. حساسیت روش سنجش IgE اختصاصی در سرم از آزمون پوستی کمتر است، اما این روش دارای ویژگی بالا است.

پیش‌گیری

اجتناب از برخورد با آلرژن آسیب‌رسان، مؤثرترین روش مهار بیماری‌های آلرژیک می‌باشد. برداشت حیوانات خانگی از منزل جهت اجتناب از برخورد با شوره‌های جانوری، به‌کارگیری وسایل تصفیه هوا (تهویه) جهت به حداقل رساندن غلظت گرده‌های منتقله از راه هوا، از بین بردن شوره‌های بدن سوسک حمام از طریق نابودی حشرات موذی با استفاده از مواد شیمیایی و نگهداری دقیق مواد غذایی، مسافرت به مناطقی که در آنجا آلرژن تولید نمی‌شود، و حتی تغییر محل اقامت (مسکن) برای رفع مشکل مربوط به هاگ کپک، ممکن است الزامی باشند. روند کنترل هیپره‌های موجود در گردوغبار از طریق پرهیز از برخورد با آلرژن، شامل استفاده از پوشش‌های پلاستیکی برای تشک‌ها، بالش‌ها و لحاف‌ها، استفاده از جاروبرقی مجهز به فیلتر، شستشوی لوازم خواب و البسه در دماهای بیش از 54.5°C (بیش از 130°F)، و بیرون انداختن فرش‌ها و پرده‌ها است.

درمان رینیت آلرژیک

اگر چه پرهیز از آلرژن مقرون به صرفه‌ترین روش کنترل رینیت آلرژیک است، اما درمان با عوامل دارویی رویکرد استاندارد به رینیت آلرژیک فصلی یا مداوم (دائمی) می‌باشد. آنتی‌هیستامین‌های خوراکی از گروه H_1 جهت خارش نازوفارنکس، عطسه، و آبریزش از بینی و جهت تظاهرات چشمی از قبیل خارش، اشک‌ریزش، و اریتم مؤثرند، اما در مورد احتقان بینی تأثیری ندارند. آنتی‌هیستامین‌های قدیمی خواص خواب‌آور دارند و موجب اختلالات پسیکوموتور از

کولی‌نرژیک که هنگام خوردن یا بلعیدن الکل روی می‌دهد؛ هیپوتیرئویدی؛ عفونت مجاری تنفسی فوقانی؛ حاملگی همراه با ادم قابل ملاحظهٔ مخاط بینی؛ استفاده موضعی طولانی‌مدت از داروهای α -آدرنرژیک در شکل قطره‌های بینی (rhinitis medicamentosa)؛ و استفاده از عوامل درمانی ویژه مانند rauwolfia آنتاگونیست‌های β -آدرنرژیک، استروژن‌ها، پروژسترون، مهارگرهای ACE، اسپیرین و سایر NSAIDها، و داروهای ویژهٔ اختلال کارکرد نعوظی (مهارگرهای فسفودی‌استراز - ۵).

ترشحات بینی بیماران آلرژیک غنی از اتوزینوفیل هستند، و اتوزینوفیلی محیطی نه‌چندان شدید یک یافته شایع است. نوتروفیلی موضعی یا سیستمیک دال بر عفونت است. IgE تام سرم غالباً افزایش می‌یابد، ولی نشان دادن ویژگی^۱ ایمونولوژیک برای IgE برای دستیابی به یک تشخیص اتیولوژیک حیاتی است. انجام آزمون پوستی به روش درون‌پوستی (از طریق خراش یا سوزن زدن) با استفاده از آلرژن‌های مورد نظر، یک رهیافت سریع و قابل اعتماد برای تشخیص IgE ویژه آلرژن که ماست‌سل‌های پوستی را حساس کرده است، در اختیار می‌گذارد. نتیجهٔ مثبت آزمون درون‌پوستی با عصاره $\frac{1}{10}$ تا $\frac{1}{100}$ فنند دارای ارزش پیش‌بینی‌کنندهٔ بالایی جهت وجود آلرژی است. هنگامی که آزمون درون‌پوستی منفی باشد، اگر با توجه به شرح حال اندیکاسیون داشته باشد، می‌توان یک آزمون درون‌درمی با 0.05 میلی‌لیتر محلول $\frac{1}{10}$ تا $\frac{1}{100}$ انجام داد. اما اگرچه این روش حساس‌تر است، به‌علت واکنش‌دهی برخی افراد فاقد نشانه به دوز مورد آزمایش، قابلیت اطمینان آن کمتر می‌باشد. آزمون پوستی از طریق داخل پوستی برای آلرژن‌های غذایی می‌تواند مؤید شرح حال بالینی باشد. یک چالش (مواجهه) دو سو کور و کنترل‌شده با دارونما ممکن است آلرژی غذایی را به اثبات برساند، اما چنین روشی خطر واکنش آنافیلاکتیک را نیز در بر دارد. استفاده از رژیم غذایی حذفی بی‌خطرتر است، اما خسته‌کننده بوده و قطعیت آن کمتر می‌باشد. آلرژی غذایی علت ناشایعی برای رینیت آلرژیک است.

روش‌های جدیدتر برای ردیابی IgE تام، شامل روش سنجش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) با به‌کارگیری آنتی - IgE متصل به یک ذرهٔ فاز جامد یا فاز

جمله کاهش هماهنگی چشم و دست و اختلال در مهارت‌های رانندگی می‌شوند. اثرات آنتی‌کولینرژیک (موسکارینی) آنها شامل اختلالات بینایی، احتباس ادراری، و یبوست می‌باشند. از آنجا که آنتی‌هیستامین‌های H₁ جدیدتر مانند فکسوفنادین، لوراتادین، دزلاتادین، ستیریزین، لووستیریزین، اولوپاتادین^۱، بیلاستین^۲، و آزلاستین کمتر لیپوفیلیک و بیشتر مختص H₁ هستند، توانایی آنها در عبور از سد خونی - مغزی کمتر است، و بنابراین آثار جانبی خواب‌آور و آنتی‌کولی‌نرژیک آنها به حداقل می‌رسند. این آنتی‌هیستامین‌های جدیدتر تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر تأثیرگذاری در رفع رینیت و/یا عطسه ندارند. ازلاستین به صورت اسپری بینی ممکن است در افراد مبتلا به رینیت وازوموتور غیرآلرژیک سودمند باشد، اما در برخی از بیماران دارای اثر جانبی بدمزه کردن دهان^۳ (انحراف طعم‌ها) است. از آنجا که آنتی‌هیستامین‌ها تأثیر اندکی بر احتقان دارند، داروهای α -آدرنرژیک از قبیل فنیل‌افرین یا اکسی‌متازولین عموماً به صورت موضعی جهت رفع احتقان و انسداد بینی به کار می‌روند، اما به علت رینیت بازگشتی^۴ (یعنی، ۱۴-۷ روز مصرف می‌تواند موجب رینیت ناشی از دارو شود) و پاسخ‌های سیستمیکی نظیر هیپرتانسیون، طول مدت اثر آنها محدود است. ضد احتقان‌های خوراکی آگونیست α -آدرنرژیک حاوی پسودوافدرین، که عموماً همراه با یک آنتی‌هیستامین تجویز می‌شوند، عوامل استاندارد برای کنترل احتقان بینی می‌باشند. با وجود آن که آنتی‌هیستامین‌های خوراکی نوعاً میزان نشانه‌های مربوط به بینی و چشم را تقریباً به یک‌سوم کاهش می‌دهند، اما جهت دست‌یابی به کاهشی مشابه در احتقان بینی پسودوافدرین باید اضافه شود. این فرآورده‌های ترکیبی پسودوافدرین می‌توانند موجب بیخوابی گردند و در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته، احتباس ادراری، هیپرتانسیون شدید، بیماری قابل ملاحظه شریان کورونری، یا در سه‌ماهه نخست آبستنی ممنوع می‌باشند. داروی مسدّد CysLT₁ (به نام montelukast) برای درمان رینیت فصلی و دائمی هر دو مورد پذیرش قرار گرفته است، و نشانه‌های بینی و چشمی هر دو را تا حدود ۲۰٪ کاهش می‌دهد. اسپری بینی کرومولین سدیم فاقد عوارض جانبی است و به صورت پروفیلاکتیک و بطور مداوم در طی فصل مورد استفاده قرار می‌گیرد.

گلوکوکورتیکوئیدهای داخل بینی با قدرت بالا قوی‌ترین داروهای موجود جهت رفع رینیت اثبات‌شده فصلی یا مداوم (همیشگی) هستند و در رفع احتقان بینی مؤثرند. آنها در مقایسه با شکل خوراکی همین دسته دارویی تأثیرگذاری مشابه به همراه عوارض جانبی کمتر دارند. شایع‌ترین عارضه جانبی آنها تحریک موضعی است، و رشد بیش از حد کاندیدازا به صورت نادر روی می‌دهد. گلوکوکورتیکوئیدهای داخل بینی که در حال حاضر در دسترس می‌باشند شامل بکلومتازون، فلونیزولید، تریامسینولون، بودزونید، پروپونات، فلوتیکازون، فوروات، فلوتیکازون، سیکلزونید، و فوروات مومتازون هستند که از نظر رفع نشانه‌های بینی (شامل احتقان بینی) کارایی یکسانی دارند؛ کلیه این داروها با درجاتی از تفاوت در زمان لازم برای شروع تأثیر خود به طور کلی تا ۷۰٪ نشانه‌ها را رفع می‌کنند. ایپرآتروپیوم موضعی یک داروی آنتی‌کولی‌نرژیک مؤثر در کاهش آبریزش از بینی از جمله در بیماران مبتلا به نشانه‌های دائمی است، و به هنگام ترکیب با گلوکوکورتیکوئیدهای داخل بینی ممکن است کارایی بیشتری نیز داشته باشد. درمان موضعی با کرومولین سدیم در کونژنکتیویت آلرژیک خفیف مؤثر است. آنتی‌هیستامین‌های موضعی (پماد) مانند اولوپاتادین، آزلاستین، کتوتیفن، یا اپیناستین که بر روی چشم مالیده می‌شوند، موجب بهبود سریع خارش و قرمزی می‌شوند و از آنتی‌هیستامین‌های خوراکی مؤثرترند.

ایمونوتراپی (ایمنی‌درمانی)، که اغلب کاهش حساسیت نامیده می‌شود، شامل تزریقات زیرپوستی مکرر از غلظت‌های به‌تدریج فزاینده آلرژن‌هایی است که به طور اختصاصی مسئول مجموعه نشانه‌ها در نظر گرفته می‌شوند. مطالعات کنترل‌شده در مورد آلرژن‌های گیاه آمبروسیا، علف، هیره موجود در گردوغبار، و شوره بدن گربه که جهت درمان رینیت آلرژیک تجویز شده‌اند، دست‌کم بهبود نسبی علایم و نشانه‌ها را نشان داده‌اند. طول مدت این روش ایمنی‌درمانی ۳-۵ سال است، و قطع آن بر اساس وجود حداقل نشانه‌های بیماری در طی دو فصل متوالی مواجهه با آلرژن صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد که تأثیر بالینی مربوط به تجویز دوز بالایی از آلرژن مربوطه است که از فواصل هفتگی به فواصل

1- olopatadine

2- bilastine

3- dysgeusia

4- rebound r.

استفاده روزانه از گلوکوکورتیکوئیدهای داخل‌بینی به همراه مداخلات اضافی از قبیل تجویز آنتی‌هیستامین‌های خوراکی، ترکیبات ضد احتقان، یا ایپراتروپیوم موضعی نیاز دارد، باید ایمنی‌درمانی مختص آلرژن را در نظر گرفت. حتی یک دوره کوتاه‌مدت پردنیزون خوراکی برای رفع سریع نشانه‌های رینیت آلرژیک شدید می‌تواند الزام داشته باشد.

خودایمنی و بیماری‌های خودایمن

Betty Diamond, Peter E Lipsky

یکی از ویژگی‌های اساسی دستگاه ایمنی توانایی برانگیختن یک واکنش التهابی بر علیه موارد خارجی بالقوه مضر در عین اجتناب از آسیب‌رساندن به بافت‌های خودی است. با این‌که تشخیص خود^۳ نقش مهمی در شکل‌دادن خزانه گیرنده‌های ایمنی بر روی سلول‌های B و T هر دو و نیز در پاکسازی خُرده‌های^۴ حاصل از [روند] آپوپتوز و سایر خُرده‌های بافتی از مناطق سرتاسر بدن دارد، اما به‌طور کلی از ایجاد پاسخ‌های ایمنی بالقوه زیانبار در برابر آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری می‌شود. ویژگی اساسی یک بیماری خودایمن آن است که آسیب بافتی به وسیله واکنش ایمنونولوژیک ارگانیسم نسبت به بافت‌های خودش ایجاد می‌شود. از سوی دیگر، خودایمنی^۵ صرفاً به وجود آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اطلاق می‌شود که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش می‌دهند و الزاماً دلالت بر آن ندارد که واکنش‌دهی نسبت به خود دارای عواقب بیماری‌زا است. خودایمنی در کلیه افراد وجود دارد؛ اما، بیماری خودایمن فقط در افرادی روی می‌دهد که در آنان از هم‌گسیختگی یک یا چند مکانیسم اصلی تنظیم‌گر روند تحمل ایمنی موجب واکنش‌دهی نسبت به خود می‌شود که می‌تواند به آسیب بافتی بینجامد.

ماهان می‌رسد. بیماران حداقل باید برای مدت ۲۰ دقیقه پس از تجویز آلرژن در محل درمان باقی بمانند، به نحوی که بتوان هر گونه نتیجه آنافیلاکتیک را مدیریت نمود. واکنش‌های موضعی همراه با اریتم و سفتی و سختی پوست (induration) ناشایع نیستند و ممکن است برای ۱-۳ روز باقی بمانند. ایمنی‌درمانی در بیماران مبتلا به بیماری قابل‌ملاحظه قلبی-عروقی یا آسم بی‌ثبات (ناپایدار) ممنوع است، و در بیمارانی که به درمان بلوک‌کننده β -آدرنرژیک نیاز دارند، به علت دشوار بودن کنترل عارضه آنافیلاکتیک، باید با دقت ویژه‌ای انجام شود. پاسخ به ایمنی‌درمانی حاصل مجموعه‌ای از اثرات سلولی و هومورال است که احتمالاً شامل تعدیل در تولید سیتوکین توسط سلول T است. ایمنی‌درمانی باید برای رینیت فصلی یا مداوم کاملاً اثبات‌شده‌ای نگه داشته شود که از نظر بالینی با مواجهه مشخص و معینی با آلرژن ارتباط دارد و از طریق نمایش وجود IgE مختص آلرژن تأیید شده است. درمان سیستمیک با یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد IgE (omalizumab) که روند حساس‌شدن ماست سل را متوقف می‌کند، در رینیت آلرژیک کارایی دارد و می‌تواند همراه با ایمنی‌درمانی جهت کاهش خطر^۱ دارو و افزایش کارایی آن به کار رود. با این حال، این روش هم‌اکنون فقط برای درمان بیماران مبتلا به آسم آلرژیک پایدار و پابرجا که با گلوکوکورتیکوئید استنشاقی مهار نمی‌شود، مورد پذیرش قرار گرفته است. توالی [اقدامات مربوط به] ساماندهی^۲ رینیت آلرژیک یا مداوم بر اساس یک تشخیص مختص آلرژن و ساماندهی مرحله‌ای مورد نیاز جهت کنترل نشانه‌ها، باید شامل موارد زیر باشد:

- (۱) شناسایی آلرژن‌های مسئول از طریق شرح حال و تأیید وجود IgE مختص آلرژن از طریق آزمون پوستی و/یا سنجش سرمی؛ (۲) اجتناب از آلرژن مسئول؛ و (۳) درمان طبی به صورت قدم به قدم (شکل ۴-۳۷۶). علایم خفیف و متناوب رینیت آلرژیک به وسیله آنتی‌هیستامین‌های خوراکی، آنتاگونیست‌های خوراکی گیرنده CysLT1، آنتی‌هیستامین‌های داخل‌بینی، یا پیش‌گیری با استفاده از کرومولین داخل‌بینی درمان می‌شوند. رینیت آلرژیک متوسط تا شدیدتر به وسیله گلوکوکورتیکوئیدهای داخل‌بینی به‌علاوه آنتی‌هیستامین‌های خوراکی، آنتاگونیست‌های خوراکی گیرنده CysLT1، یا ترکیبات آنتی‌هیستامین-ضد احتقان (دکونژستان) درمان می‌شود. در رینیت آلرژیک پایدار که به

۱- افزایش ایمنی (safety)

۲- منظور درمان است - مترجم.

3- self

4- debris

5- autoimmunity

مکانیسم‌های جلوگیری از ایجاد خودایمی

جدول ۱-۳۷۷e

۱. محصور شدن (نگه‌داشت) آنتی‌ژن‌های خودی
۲. ایجاد و حفظ تحمل
- الف) حذف مرکزی لنفوسیت‌های خودواکنش‌ده
- ب) آنرژی (anergy) محیطی لنفوسیت‌های خودواکنش‌ده
- ج) جایگزینی گیرنده در لنفوسیت‌های خودواکنش‌ده
۳. مکانیسم‌های تنظیمی
- الف) سلول‌های T تنظیم‌گر
- ب) سلول‌های B تنظیم‌گر
- ج) سلول‌های مزانشیمی تنظیم‌گر
- د) سیتوکین‌های تنظیم‌گر
- ه) شبکهٔ ایدئوتیپ

هنگامی که مشخص شد بیماری‌های خودایمن ممکن است در جانوران آزمایشگاهی از طریق اقدامات ایمن‌سازی ساده ایجاد شوند، سلول‌های متصل‌شونده به اتوآنتی‌ژن را می‌توان به سادگی در گردش خون افراد طبیعی نشان داد، و پدیده‌های خودایمن خودمحدودشونده به وفور به دنبال آسیب بافتی ناشی از عفونت یا ضربه ایجاد می‌شوند، این نظریه غیرقابل دفاع گردید. این مشاهدات نشان دادند که دودمان‌هایی از سلول‌ها که قادر به پاسخ‌دهی به اتوآنتی‌ژن‌ها هستند در بزرگسالان طبیعی در خزانه سلول‌های واکنش‌دهنده به آنتی‌ژن وجود دارند و بیانگر آن بودند که مکانیسم‌هایی علاوه بر حذف دودمانی مسئول جلوگیری از فعال شدن آنها هستند. در حال حاضر، تصور می‌شود که سه فرآیند کلی در حفظ عدم پاسخ‌دهی انتخابی به اتوآنتی‌ژن‌ها دخالت دارند (جدول

۱-۳۷۷e): (۱) محصور شدن (نگه‌داشت) آنتی‌ژن‌های خودی، که آنها را برای دستگاه ایمنی غیرقابل دسترس می‌کند؛ (۲) عدم پاسخ‌دهی اختصاصی (تحمل یا آنرژی) سلول‌های T یا B مربوطه؛ و (۳) محدود کردن واکنش‌دهی بالقوه توسط مکانیسم‌های تنظیمی. اختلال در این فرآیندهای طبیعی ممکن است زمینه‌ساز ایجاد خودایمی باشد (جدول ۲-۳۷۷e). به‌طور کلی، این پاسخ‌های غیرطبیعی نیازمند هم یک عامل محرک برونزاد مانند عفونت باکتریایی یا ویروسی یا مصرف سیگار و هم وجود ناهنجاری‌های

خودایمی در افراد طبیعی و با شیوع بیشتر در افراد مسن طبیعی دیده می‌شود. اتوآنتی‌بادی‌های واجد واکنش چندگانه (polyreactive) که بسیاری از آنتی‌ژن‌های میزبان را شناسایی می‌کنند، در سراسر زندگی وجود دارند. به دنبال برخی از رویدادهای محرک میزان ظهور این آنتی‌بادی‌ها ممکن است افزایش یابد. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً از ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین IgM هستند و توسط ژن‌های جهش‌نیافتهٔ ناحیهٔ متغیر^۱ ایمونوگلوبولین ردهٔ ۲ یا^۲ کُد می‌شوند. هنگامی که خودایمی به وسیله یک رویداد محرک، مانند عفونت یا آسیب بافتی ناشی از ضربه (تروما) یا ایسکمی، ایجاد می‌شود، واکنش‌دهی نسبت به [بافت‌های] خودی عموماً خودمحدودشونده است. با این حال، هنگامی که این روند خودایمی پایدار است، ممکن است پاتولوژی (بیماری) ایجاد شود یا نشود. حتی با وجود پاتولوژی عضوی، باز هم تعیین این‌که آسیب مربوطه ناشی از واکنش‌دهی نسبت به خود است یا خیر، می‌تواند دشوار باشد. به دنبال یک رویداد محرک، پیدایش واکنش‌دهی نسبت به خود می‌تواند پیامد یک فرآیند پاتولوژیک مستمر و در حال پیشرفت (و شاید غیربیماری‌زا) باشد، یا این که می‌تواند در التهاب و آسیب بافتی نقش داشته باشد. بیماران مبتلا به اسکروز سیستمیک ممکن است دارای گروه گسترده‌ای از آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای باشند که در طبقه‌بندی بیماری اهمیت دارند ولی به روشنی بیماری‌زا نیستند؛ بیماران مبتلا به پمفیگوس نیز دارای گروه گسترده‌ای از اتوآنتی‌بادی‌ها هستند که فقط یکی از آنها (آنتی‌بادی ضد دسموگلیتین) بیماری‌زا تشخیص داده شده است.

مکانیسم‌های خودایمی

از زمانی که ارلیخ^۳ نخستین‌بار وجود مکانیسم‌هایی جهت جلوگیری از ایجاد واکنش‌دهی نسبت به خود را در اوایل دههٔ ۱۹۰۰ مفروض دانست، ایده‌هایی در مورد ماهیت این مهار به موازات افزایش پیشرونده شناخت دستگاه ایمنی ارائه شدند. نظریه انتخاب دودمانی^۴ بورت شامل این ایده است که تعامل سلول‌های لنفوئید با آنتی‌ژن‌های اختصاصی‌شان در طی زندگی جنینی یا اوایل دوره پس از تولد منجر به حذف چنین «دودمان‌های ممنوعه»ای می‌گردد. با این حال،

1- variable region

2- germline

3- Ehrlich

4- clonal selection

جدول ۲-۳۷۷۷ مکانیسم‌های ایجاد خودایمنی

I. برونزاد

(الف) شباهت مولکولی

(ب) تحریک آنتی‌ژنی

(ج) ادجوانت‌بسته (پاورگانی)* میکروبی و وابسته به آسیب بافتی

II. درونزاد

(الف) تغییر و تعدیل روند ارائه آنتی‌ژن

۱. از دست رفتن انحصار ایمنونولوژیک

۲. ارائه اپی‌توپ‌های نوظهور یا موجود در کربیت (گسترش اپی‌توپ)

۳. تغییر در آنتی‌ژن خودی

۴. افزایش عملکرد سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن ظهور مولکول هم‌تحریکی (costimulatory m) تولید سیتوکین

(ب) افزایش کمک سلول T

۱. تولید سیتوکین

۲. مولکول‌های هم‌تحریکی

(ج) افزایش عملکرد سلول B

۱. فاکتور فعال‌گر سلول B

۲. مولکول‌های هم‌تحریکی

(د) نقایص اپوپتوز یا نقایص روند پاکسازی ماده اپوپتوزی

(ه) عدم تعادل سیتوکین

(و) تغییر در روند تنظیم ایمنی

(ز) ناهنجاری‌های درون‌زیر (اندوکین)

* adjuvanticity: توانایی در تعدیل پاسخ ایمنی - مترجم.

آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین M از استرپتوکوک‌ها با میوزین، لامینین، و سایر پروتئین‌های ماتریکس و نیز آنتی‌ژن‌های نورونی واکنش متقاطع می‌دهند. رسوب این اتوآنتی‌بادی‌ها در قلب یک پاسخ التهابی را آغاز می‌کند، در حالی که نفوذ و ورود آنها به درون مغز می‌تواند منجر به کره سیدنهام^۱ شود. شباهت مولکولی بین پروتئین‌های میکروبی و بافت‌های میزبان در دیابت قندی نوع ۱، آرتریت روماتوئید، بیماری سلیاک، و اسکروز مولتیپل گزارش شده است. فرض بر آن است که عوامل عفونی ممکن است قادر باشند بر روند تحمل خودی غلبه کنند، زیرا دارای الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMPها)^۲ هستند. این مولکول‌ها (مانند آندوتوکسین باکتریایی، RNA، یا DNA)، از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های شبه حرف T (TLRها)^۳ و سایر گیرنده‌های شناسایی الگو^۴ (PRRها)، که ایمنی‌زایی و ظرفیت تحریک‌گری ایمنی ماده میکروبی را افزایش می‌دهند، اثرات شبه ادجوان بر دستگاه ایمنی اعمال می‌کنند. ادجوان‌ها^۵ سلول‌های دندردی را از طریق TLRها فعال می‌کنند، که به نوبه خود موجب فعال شدن لنفوسیت‌های قبلاً غیرفعال و خاموشی می‌شوند که آنتی‌ژن‌های میکروبی و خودی هر دو را مورد شناسایی قرار می‌دهند. به طریق مشابه، آسیب سلولی و بافتی حاصل از رهایی الگوهای مولکولی وابسته به آسیب (DAMPها)^۶، شامل DNA، نوکلئوزوم‌های RNA، و سایر خرده‌های بافتی، ممکن است از طریق به کارگیری همان دسته از PRRها سلول‌های دستگاه‌های التهابی و ایمنی را فعال کند.

اختلالات درونزاد دستگاه ایمنی نیز ممکن است در از دست رفتن تحمل ایمنونولوژیک نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد خودایمنی دخیل باشند (جدول ۲-۳۷۷۷). برخی از اتوآنتی‌ژن‌ها در مناطقی مانند مغز و اطاق قدامی چشم قرار دارند که از نظر ایمنونولوژیک محصور می‌باشند. مشخصه این مناطق عدم توانایی بافت پيوندی در ایجاد پاسخ‌های ایمنی است. محصور شدن ایمنونولوژیک ناشی از

درونزاد در سلول‌های دستگاه ایمنی می‌باشند. آنتی‌ژن‌های میکروبی، نظیر پروتئین A استافیلوکوکی و آنتروتوکسین‌های استافیلوکوکی، موادی هستند که از طریق تعاملات اختصاصی با خانواده‌های برگزیده‌ای از گیرنده‌های ایمنی (صرف‌نظر از اختصاصی بودن آنتی‌ژنی آنها) می‌توانند طیف وسیعی از سلول‌های T و B را تحریک نمایند. چنانچه سلول‌های T و / یا B واکنش‌دهنده نسبت به آنتی‌ژن خودی این گیرنده‌ها را ظاهر کنند، ممکن است خودایمنی ایجاد شود. از سوی دیگر، شباهت مولکولی یا واکنش‌دهی متقاطع بین یک فرآورده میکروبی و یک آنتی‌ژن خودی ممکن است موجب فعال شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌ده گردد. یکی از بهترین نمونه‌های خودواکنش‌دهی و بیماری خودایمنی ناشی از شباهت مولکولی تب روماتیسمی است، که در آن

1- Sydenham's chorea

2- pathogen-associated molecular patterns

3- Toll-like receptors

4- pattern recognition receptors

۵- adjuvant: کمکی، پاور؛ ماده‌ای که در تجویز توأم اثر یک دارو با آنتی‌ژن را تشدید می‌کند - مترجم.

6- damage-associated molecular patterns

واکنش متقاطع نشان می‌دهند. برای نمونه، تحریک (القا) و/یا رها سازی آنزیم‌های آرژنین دآمیناز پروتئینی موجب تبدیل پسمانه‌های^۴ آرژنین به سیترولین‌ها در تعدادی از پروتئین‌ها و بدین ترتیب تغییر قابلیت آنها در القای پاسخ‌های ایمنی می‌شود. تولید آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های سیترولینه در آرتریت روماتوئید و بیماری ریوی مزمن و نیز سیگاری‌های طبیعی (سالم) دیده شده و ممکن است در بیماری اندام مربوطه نقش داشته باشد. تغییرات در دسترس‌پذیری^۵ و ارائه اتوآنتی‌ژن‌ها ممکن است اجزای مهمی از واکنش‌دهی ایمونولوژیک در مدل‌های خاصی از بیماری‌های خودایمنی مختص عضو^۶ باشند. به علاوه، این عوامل ممکن است در شناخت بیماری‌زایی اختلالات گوناگون خودایمنی ناشی از دارو دخالت داشته باشند. با این حال، گوناگونی تظاهر روند خودواکنش‌دهی در بیماری‌های خودایمنی سیستمیک غیرمختص عضو نشان می‌دهد که این اختلالات ممکن است حاصل یک روند عمومی‌تر فعال‌شدگی دستگاه ایمنی و نه تغییری در آنتی‌ژن‌های خودی جداگانه باشند.

بسیاری از بیماری‌های خودایمن با حضور آنتی‌بادی‌هایی مشخص می‌شوند که با ماده حاصل از [روند] آپوپتوز واکنش نشان می‌دهند. مشخص شده است که نقص در پاکسازی ماده آپوپتوزی موجب ایجاد خودایمنی و بیماری خودایمن در تعدادی از مدل‌های حیوانی می‌شود. به علاوه، این نقص در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) نیز یافت شده است. خرده‌های برجای‌مانده از آپوپتوز که به سرعت توسط دستگاه ایمنی پاکسازی نمی‌شوند، می‌توانند به صورت لیگاند‌های درون‌زاد برای تعدادی از PRRهای موجود بر روی سلول‌های دندریتی و سلول‌های B عمل کنند. در چنین شرایطی، سلول‌های دندریتی و/یا سلول‌های B فعال می‌شوند، و یک پاسخ ایمنی نسبت به خرده‌های برجای‌مانده از آپوپتوز می‌تواند پدید آید. به علاوه، وجود ماده آپوپتوزی خارج سلولی درون مراکز زبایی اندام‌های لنفوئید ثانویه در بیماران مبتلا به SLE می‌تواند

شماری از وقایع مانند ورود محدودشده پروتئین‌ها از آن مناطق به درون رگ‌های لنفاوی، تولید موضعی سیتوکین‌های سرکوبگر ایمنی از قبیل فاکتور رشد ترانسفورمان بتا (TGF- β)، و ظهور موضعی مولکول‌هایی مانند لیگاند Fas است که قادر به القای آپوپتوز سلول‌های T فعال شده هستند. سلول‌های لنفوئید در وضعیتی از غفلت ایمونولوژیک (نه فعال شده و نه آن‌رژیک) نسبت به پروتئین‌هایی باقی می‌مانند که منحصراً در این مناطق از نظر ایمونولوژیک محصور ظاهر می‌شوند. اگر منطقه محصور به وسیله ضربه یا التهاب دچار آسیب شود یا اگر سلول‌های T در جای دیگری فعال گردند، پروتئین‌های ظاهرشده در این منطقه ممکن است ایمنی‌زا شوند و نیز اهدافی برای حمله ایمونولوژیک باشند. برای نمونه، در اسکروز مولتیپل و افتالمی سمپاتیک آنتی‌ژن‌هایی که فقط در به ترتیب مغز و چشم ظاهر می‌شوند به هدفی برای سلول‌های T فعال شده تبدیل می‌گردند.

تغییر در [روند] ارائه^۱ آنتی‌ژن نیز ممکن است در خودایمنی دخالت داشته باشد. شاخص‌های پپتیدی (اپی‌توپ‌های) یک آنتی‌ژن خودی که به طور معمول به لنفوسیت‌ها ارائه نمی‌شوند، ممکن است بر اثر پردازش پروتئولیتیک تغییر یافته مولکول و ارائه بعدی پپتیدهای نوظهور (اپی‌توپ‌های کریپتی) مورد شناسایی قرار گیرند. هنگامی که سلول‌های B به جای سلول‌های دندریتی آنتی‌ژن خودی را ارائه می‌کنند، ممکن است اپی‌توپ‌های کریپتی را که می‌توانند سلول‌های T خودواکنش‌ده^۲ را فعال کنند نیز ارائه نمایند. این اپی‌توپ‌های کریپتی قبلاً در دسترس نبوده‌اند تا موجب غیرفعال شدن (خاموشی) لنفوسیت‌های خودواکنش‌ده گردند. افزون بر این، هنگامی که شناسایی ایمونولوژیک یک جزء پروتئینی از یک مجموعه چندمولکولی وجود دارد، روند واکنش‌دهی می‌تواند به سایر اجزای آن مجموعه کشیده شود؛ این امر پس از آن صورت می‌گیرد که کلیه مولکول‌های داخل مجموعه به درون [سلول] کشیده و ارائه می‌شوند (گسترش اپی‌توپ). سرانجام، التهاب، عوامل محیطی، مواجهه با داروها، یا روند طبیعی سال‌خوردگی ممکن است موجب ایجاد یک تغییر پس ترجمه‌ای^۳ در پروتئین‌ها شوند؛ این تغییر منجر به تولید پاسخ‌هایی ایمنی می‌شود که با پروتئین‌های خودی طبیعی

1- presentation

2- autoreactive: واکنش‌دهنده بر ضد بافت‌های خودی

3- post-translational alteration

4- residues

5- availability

6- organ-specific

روند فعال‌شدگی مستقیم دودمان‌های خودایمن سلول B را تسهیل یا اقدام به گزینش این دودمان‌ها در خلال پاسخ‌های ایمنی کند.

بررسی‌های مربوط به تعدادی از مدل‌های آزمایشی نشان داده‌اند که تحریک شدید لنفوسیت‌های T می‌تواند موجب ایجاد پیام‌های غیراختصاصی گردد که نیاز به سلول‌های T یاور^۱ مختص آنتی‌ژن را دور می‌زنند و موجب فعال‌شدن سلول B چنددودمانی و تشکیل اتوآنتی‌بادی‌های متعدد می‌شوند. برای مثال، آنتی‌بادی‌های ضد هسته، ضد اریتروسیت، و ضد لنفوسیت در طی واکنش مزمن پیوند علیه میزبان تولید می‌شوند. به علاوه، بیماری‌های خودایمن حقیقی (از جمله کم‌خونی همولیتیک خودایمن و گلوومرولونفریت با واسطه کمپلکس ایمنی) نیز ممکن است به این صورت ایجاد گردند. با وجود آن که این روند فعال‌شدگی منتشر سلول T یاور آشکارا می‌تواند موجب خودایمنی شود، اما تحریک غیراختصاصی لنفوسیت‌های B نیز می‌تواند منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها گردد. بنابراین، تجویز فعال‌کننده‌های سلول B چنددودمانی (از قبیل آندوتوکسین باکتریایی) به موش‌های طبیعی موجب تولید تعدادی از آنتی‌بادی‌ها از جمله آنتی‌بادی‌های ضد DNA و IgG (فاکتور روماتوئید) می‌شود. گروهی از جرح و تعدیلات ژنتیکی که موجب پاسخ‌دهی بیش از حد سلول‌های B می‌شوند نیز می‌توانند منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و، در حیوانات با زمینه ژنتیکی مناسب، پیدایش یک سندرم شبه لوپوس شوند. به علاوه، میزان بیش از حد فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF)^۲ (یکی از فاکتورهای بقای سلول B) می‌تواند موجب فعال‌شدگی سلول B (به صورت مستقل از سلول T) و پیدایش خودایمنی شود. از طریق فعال‌سازی سلول‌های دندریتی پرتعداد، و فو^۳ TLR7 بر روی کروموزوم Y (مثلاً در موش‌های BXSb-yaa)، یا قراردادی در معرض CpG (یک لیگاند برای TLR9) نیز می‌توان در موش‌ها SLE ایجاد کرد. پیدایش آنتی‌بادی‌های واسطه‌های^۴ التهابی می‌تواند موجب شود به جای اتوآنتی‌بادی‌های غیربیماریزا اتوآنتی‌بادی‌های IgG بیماریزا تولید شوند (در غیاب کمک سلول T مختص آنتی‌ژن). گزینش اشتباه و نابجای مخزن سلول B یا T در زمان ظهور^۵ گیرنده آنتی‌ژن نیز می‌تواند زمینه‌ساز خودایمنی باشد. برای نمونه، کمبود ایمنی سلول B

ناشی از فقدان کیناز وابسته به گیرنده سلول B (تیروزین کیناز بروتون)، موجب آگامالوبولینمی وابسته به X می‌شود. این سندرم با کاهش شمار سلول‌های B مشخص می‌شود. این امر موجب افزایش میزان BAFF می‌شود، که روند گزینش سلول B را تغییر می‌دهد و موجب افزایش میزان بقای سلول‌های B خودواکنش‌ده می‌شود. به طریق مشابه، گزینش منفی سلول‌های T خودواکنش‌ده در تیموس مستلزم ظهور ژن تنظیم‌گر خودایمن (AIRE)^۵ است که ظهور پروتئین‌های مختص بافت را در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس امکان‌پذیر می‌کند. پپتیدهای حاصل از این پروتئین‌ها در زمینه مولکول‌های MHC ظهور می‌یابند و موجب حذف مرکزی سلول‌های T خودواکنش‌ده می‌شوند. عدم ظهور ژن AIRE موجب ناتوانی در گزینش منفی سلول‌های خودواکنش‌ده، تولید اتوآنتی‌بادی، و تخریب التهابی شدید اندام‌های مختلف می‌شود. افرادی که نزد آنان ژن AIRE ظهور نمی‌یابد، به پلی‌آندوکرینیوپاتی - کاندیدیز - دیستروفی اکتودرمی خودایمن (APECED) مبتلا می‌شوند.

تغییرات اولیه در فعالیت سلول‌های T و/یا B، عدم تعادل سینوکی‌ن‌ها، یا اختلال در مدارهای تنظیم ایمنی نیز ممکن است در ظهور خودایمنی دخالت داشته باشند. گزارش شده است که کاهش تولید فاکتور نکروز تومور (TNF) و انترلوکین ۱۰ با ایجاد خودایمنی همراه بوده است. تولید بیش از حد آنترفرون نوع ۱ یا تجویز آن جهت مقاصد درمانی نیز با خودایمنی همراه بوده است. به همین طریق، ظهور بیش از حد مولکول‌های هم‌تحریکی^۶ بر روی سلول‌های T می‌تواند به تولید اتوآنتی‌بادی بینجامد.

خودایمنی ممکن است در نتیجه ناهنجاری مکانیسم‌های تنظیم ایمنی نیز روی دهد. مشاهدات صورت گرفته در بیماری‌های خودایمن انسانی و مدل‌های حیوانی هر دو نشان می‌دهند که نقص در تولید و ظهور فعالیت سلول‌های T تنظیم‌گر (T_{reg}ها) ممکن است ایجاد خودایمنی را امکان‌پذیر نماید. اخیراً معلوم شده است که سندرم IPEX (immunodysregulation^۷)

1- helper T cells

2- B-cell activating factor

3- mediators

4- expression

5- autoimmune regulator

6- co-stimulatory m.

۷- اختلال تنظیم ایمنی

مطالعات خانوادگی و بخصوص مطالعه بر روی دوقلوها به دست آمده‌اند. مطالعاتی در مورد دیابت قندی نوع ۱، آرتریت روماتوئید، اسکروز مولتیپل، و لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) نشان داده‌اند که تقریباً ۳۰-۱۵٪ دوقلوهای تک‌تخمی همساز^۱ در بیماری را نشان می‌دهند، در حالی که این میزان در دوقلوهای دوتخمی کمتر از ۵٪ می‌باشد. بروز بیماری‌های خودایمن مختلف در یک خانواده نشانگر آن است که ژن‌های استعدادزای خاصی ممکن است زمینه‌ساز انواعی از بیماری‌های خودایمن باشند. مطالعات مربوط به ارتباط ژنومی پلی‌مورفیسم‌هایی در ژن‌های جداگانه‌ای تشخیص داده‌اند که با بیماری‌های خودایمن خاصی همراه هستند. تاکنون بیش از ۵۰ پلی‌مورفیسم ژنتیکی همراه با یک یا چند بیماری خودایمن تشخیص داده شده‌اند. نکته قابل توجه آن است که برخی از ژن‌ها با بیماری‌های خودایمن متعددی ارتباط دارند، در حالی که سایر ژن‌ها به گونه‌ای اختصاصی با فقط یک اختلال خودایمن ارتباط دارند. به علاوه، شواهد ژنتیکی اخیر دلالت بر آن دارند که مجموعه‌هایی از عوامل خطر ساز ژنتیکی می‌توانند به وفور در گروه‌هایی از بیماری‌های خودایمن یافت شوند. چهار مجموعه کلی شناخته شده‌اند: یک گروه متشکل از ۶ پلی‌مورفیسم ژنتیکی که بیش از همه با بیماری کرون، پسوریازیس، و اسکروز مولتیپل همراه‌اند؛ مجموعه دوم متشکل از ۸ پلی‌مورفیسم که بیش از همه با بیماری سلیاک، آرتریت روماتوئید، و SLE همراه‌اند؛ مجموعه سوم متشکل از ۷ پلی‌مورفیسم که بیش از همه با دیابت نوع ۱، اسکروز مولتیپل، و آرتریت روماتوئید همراه‌اند؛ و مجموعه چهارم متشکل از بیش از ۱۲ پلی‌مورفیسم که بیش از همه با دیابت نوع ۱، آرتریت روماتوئید، بیماری سلیاک، بیماری کرون، و SLE همراه‌اند. این نتایج دلالت بر آن دارند که بیماری‌های خودایمن با تنوع شدید در تظاهرات بالینی و الگوهای درگیری اندام می‌توانند مسیرهای ایمونوپاتوژنیک مشابهی را در بر بگیرند. برای نمونه، آلل یکسانی از ژن کدکننده PTPN22 با بیماری‌های خودایمن متعددی ارتباط دارد. فرآورده آن یک فسفاتاز است که توسط تعداد زیادی از سلول‌های خونساز ظهور می‌یابد و روند تحریک سلول‌های T و B با میانجی‌گری گیرنده آنتی‌ژنی را در سطح پایین‌تری

پلی‌آندوکرینوپاتی، آنتروپاتی وابسته به X ناشی از ناتوانی در ظهور (بروز) ژن FOXP3 است؛ این ژن مولکولی را کد می‌کند که در تمایز سلول‌های T تنظیم‌گر اهمیت اساسی دارد. تجویز سلول‌های T تنظیم‌گر طبیعی یا فاکتورهای مشتق از آنها می‌تواند مانع ایجاد بیماری خودایمن در مدل‌های خودایمی جوندگان گردد، و پیوند سلول‌های بنیادی آلونیک IPEX انسانی را برطرف می‌کند. ناهنجاری در کارکرد سلول‌های T تنظیم‌گر در تعدادی از بیماری‌های خودایمن انسان (شامل آرتریت روماتوئید و SLE) یافت شده است، اگرچه همچنان نامشخص است که آنها علت بیماری هستند یا ناهنجاری‌های ثانویه ناشی از التهاب. یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آنها Treg ها پاسخ‌های ایمنی/ التهابی را کنترل می‌کنند، تولید سیتوکین IL-10 است. در این رابطه، کودکان مبتلا به کمبود ظهور IL-10 یا گیرنده آن دچار بیماری التهابی روده شبیه بیماری کرون می‌شوند که می‌تواند با پیوند سلول‌های بنیادی آلونیک معالجه شود. سرانجام، داده‌های اخیر دلالت بر آن دارند که سلول‌های B نیز ممکن است کارکرد تنظیمی بر عهده داشته باشند (عمدتاً از طریق تولید سیتوکین IL-10). کمبود سلول‌های B تنظیم‌گر مولد IL-10 می‌تواند دوره یک مدل حیوانی اسکروز مولتیپل را طولانی کند، و تصور می‌شود که کارکرد این سلول‌ها در SLE انسانی کاهش یافته باشد.

واضح است که هیچ مکانیسم منفردی نمی‌تواند همه تظاهرات گوناگون خودایمی یا بیماری خودایمن را توجیه کند. به علاوه، ارزیابی ژنتیکی نشان داده است که ترکیب تعدادی از ناهنجاری‌ها اغلب برای القای یک بیماری خودایمن لازم است. عوامل دیگری که به نظر می‌رسد تعیین‌کننده‌های مهمی برای القاء خودایمی هستند عبارت‌اند از سن، جنس (بسیاری از بیماری‌های خودایمن در زنان بسیار شایع‌ترند)، مواجهه با عوامل عفونی، و تماس‌های محیطی. این‌که چگونه همه این عوامل مختلف بر قابلیت ایجاد واکنش‌دهی نسبت به خود تأثیر می‌گذارند، در حال حاضر به شدت در دست بررسی است.

ملاحظات ژنتیکی

شواهدی در انسان مبنی بر این‌که ژن‌های استعدادزا برای ایجاد خودایمی وجود دارند، از



تنظیم می‌کند.^۱ آل خطر ساز با دیابت قندی نوع ۱، آرتریت روماتوئید، و SLE در برخی از اقوام همراه است. توجیه ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری خودایمن نامشخص است، اما این پلی‌مورفیسم احتمالاً سیگنال‌دهی گیرنده آنتی‌ژنی در خلال پیدایش لنفوسیت‌ها را کاهش و اجازه فرار دودمان‌های خودواکنش‌ده را می‌دهد یا این که میزان آپوپتوز لنفوسیت‌های واکنش‌ده نسبت به اتوآنتی‌ژن را در محیط^۲ (که ناشی از روند فعال‌شدگی است) کم می‌کند. در سالیان اخیر، بررسی‌های انجام‌شده درباره ارتباط ژنومی تعدادی از ژن‌های دیگر را مشخص کرده‌اند که در بیماری‌های خودایمن انسان نقش دارند. بیشتر ژن‌ها به طور انفرادی خطر نسبتاً اندکی از نظر ایجاد بیماری‌های خودایمن در بر دارند و در افراد طبیعی یافت می‌شوند. هیچ ژنی یافت نشده است که در ایجاد بیماری‌های خودایمن نقش اساسی داشته باشد. علاوه بر وجود این شواهد در انسان‌ها، سویه‌های پرورشی خاصی از موش‌ها به صورت تکرارپذیر دچار بیماری‌های خودایمن خاص خودبخود و یا القا شده به صورت آزمایشی می‌شوند، در حالی که سایر آنها نمی‌شوند. این یافته‌ها موجب تحقیقات گسترده برای یافتن ژن‌های مستعدکننده بیماری خودایمن و نیز ژن‌های محافظ [در برابر ابتلا] شده‌اند.

محکم‌ترین همراهی منسجم و بااثبات استعداد نسبت به بیماری خودایمن، با آل‌های خاصی از کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) یافت شده است. پیشنهاد شده است که همراهی ژنوتیپ MHC با بیماری خودایمن، به تفاوت‌های موجود در توانایی واریاسیون‌های آللی مختلف مولکول‌های MHC در ارائه پپتیدهای اتوآنتی‌ژنی به سلول‌های T خودواکنش‌ده مربوط است. یک فرضیه جایگزین شامل نقش آل‌های MHC در شکل‌دادن خزانه گیرنده سلول T طی روند تشکیل سلول T در تیموس است. به علاوه، فرآورده‌های خاصی از ژن MHC، خود ممکن است منبع پپتیدهایی باشند که ممکن است به وسیله سلول‌های T شناسایی گردند. واکنش متقاطع بین این پپتیدهای MHC و پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های تولیدشده توسط میکروب‌های شایع ممکن است از طریق شباهت مولکولی موجب ایجاد خودایمنی شود. با این حال، ژنوتیپ MHC به تنهایی ایجاد خودایمنی را تعیین نمی‌کند.

احتمال ایجاد یک بیماری خودایمن در دوقلوهای همسان بسیار بیشتر از خواهر و برادرهای غیر دوقلو با MHC یکسان است، و این یافته نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی غیر از MHC نیز در ایجاد استعداد نسبت به بیماری مؤثر هستند. مطالعات در مورد ژنتیک دیابت نوع ۱، SLE، آرتریت روماتوئید، و اسکروز مولتیپل در انسان‌ها و موش‌ها نشان داده‌اند که علاوه بر MHC چندین ناحیه استعدادزا نسبت به بیماری وجود دارند که مستقل از یکدیگر عمل می‌کنند. ژن‌هایی که مولکول‌های پاسخ ایمنی ذاتی را کد می‌کنند نیز در خودایمنی نقش دارند. در انسان‌ها، نقص ارثی هموزیگوت پروتئین‌های ابتدایی مسیر کلاسیک کمپلمان (C4، C1q)، یا (C2)، و نیز ژن‌های دخیل در مسیر انترفرون نوع ۱، همراهی بسیار قوی با ایجاد SLE دارند.

مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیک در

بیماری‌های خودایمن

مکانیسم‌های آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن را می‌توان به فرآیندهای با واسطه آنتی‌بادی و با واسطه سلول تقسیم نمود. مثال‌های شاخص در جدول ۳-۳۷۷e فهرست شده‌اند.

چندین مکانیسم می‌توانند واسطه بیماری‌زایی اتوآنتی‌بادی‌ها باشند، از جمله آپسونیزاسیون عوامل محلول یا سلول‌ها، فعال شدن یک آبشار التهابی از طریق دستگاه کمپلمان، و تداخل عمل با عملکرد فیزیولوژیک مولکول‌های محلول یا سلول‌ها.

در پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن، آپسونیزاسیون پلاکت‌ها آنها را به هدف‌هایی برای حذف از طریق فاگوسیتوز تبدیل می‌کند. به‌طور مشابه، در کم‌خونی همولیتیک خودایمن، اتصال ایمنوگلوبولین به غشاهای سلول قرمز موجب فاگوسیتوز و لیز سلول آپسونیزه می‌شود. سندرم گودپاسچر (یک بیماری که با خونریزی ریه و گلومرولونفریت شدید مشخص می‌شود) مثالی است از اتصال آنتی‌بادی که موجب فعال شدن موضعی کمپلمان و تجمع و فعال شدن نوتروفیل می‌گردد. اتوآنتی‌بادی در این بیماری به زنجیره α3 از کلاژن نوع IV در غشای پایه متصل می‌شود. در SLE،

جدول ۳-۳۷۷ مکانیسم‌های آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن

مجرى	مکانیسم	هدف	بیماری
اتوانی‌بادی	بلوک کردن (وقفه) با غیرفعال کردن	زنجیره آلفای گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین کمپلکس فسفولیپید $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I گیرنده انسولین	میاستنی گراو سندرم ضد فسفولیپید دیابت قندی مقاوم به انسولین
تحریک		فاکتور داخلی گیرنده TSH (LATS) پروتئیناز ۳ (ANCA) کاده‌رین‌آبیدرمی دسموگلیتین ۳	کم‌خونی برنسیوز بیماری گربوز گرانولوماتوز همراه با بلی‌آنژییت (وگنر) پمفیگوس وولگاریس
فعال کردن کمپلمان		زنجیره $\alpha 3$ از کلاژن IV	سندرم گودباسچر
تشکیل کمپلکس ایمنی		DNA دورشته‌ای ایمونوگلوبولین	لوپوس اریتماتوی سیستمیک آرتریت روماتوئید
اپسونیزاسیون		GpIIb/IIIa پلاکتی آنتی‌ژن‌های Rh، آنتی‌ژن I	بورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن کم‌خونی همولیتیک خودایمن
سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به آنتی‌بادی		پراکسیداز تیروئید، تیروگلوبولین	تیروئیدیت هاشیموتو
سلول‌های T	تولید سنتوکین	؟	آرتریت روماتوئید، اسکروز مولتیپل، دیابت قندی نوع ۱
	سیتوتوکسیسیته سلولی	؟	دیابت قندی نوع ۱

اختصارات: ANCA: آنتی‌بادی ضد سیتوپلاسم نو تر و فیل؛ LATS: محرک طولی‌ال‌اثر تیروئید؛ TSH: هورمون محرکه تیروئید.

گویی میزان بیش از حد TSH وجود داشته است. در عوض، آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده انسولین می‌توانند از طریق مسدود کردن گیرنده موجب دیابت قندی مقاوم به انسولین شوند. در میاستنی گراو، اتوانتی‌بادی‌های ضد گیرنده استیل‌کولین را می‌توان در ۹۰-۸۵٪ بیماران کشف کرد، و این اتوانتی‌بادی‌ها مسئول ضعف عضلانی هستند. موقعیت دقیق اپی‌توپ آنتی‌ژنی، ظرفیت و میل ترکیبی آنتی‌بادی، و احتمالاً مشخصات دیگر تعیین می‌کنند که اتصال آنتی‌بادی موجب فعال شدن می‌گردد یا مسدود شدن (وقفه).

آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید با وقایع ترومبوآمبولیک در سندرم آنتی‌فسفولیپید اولیه و ثانویه همراهند، و همچنین با سقط جنین همراه بوده‌اند. آنتی‌بادی اصلی ضد کمپلکس فسفولیپید $\beta 2$ -گلیکوپروتئین I است و به نظر می‌رسد که یک اثر پیش‌برنده انعقاد را اعمال می‌نماید. در پمفیگوس وولگاریس، اتوانتی‌بادی‌ها به بخشی از دسموزوم سلول

فعال شدن آشکار کمپلمان در نواحی رسوب ایمونوگلوبولین در گلوبمرول‌های کلیوی یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب کلیوی در نظر گرفته می‌شود. به علاوه، کمپلکس‌های ایمنی حاوی DNA و RNA در SLE به ترتیب TLR9 و TLR7 را در سلول‌های دندردی فعال می‌کنند و یک محیط ایمونوژن^۱ التهاب‌زا پدید می‌آورند که به تشدید و تقویت پاسخ خودایمن می‌انجامد.

اتوانتی‌بادی‌ها همچنین می‌توانند در عملکرد فیزیولوژیک طبیعی سلول‌ها یا عوامل محلول اختلال ایجاد کنند. وجود اتوانتی‌بادی‌های ضد گیرنده هورمونی می‌تواند موجب تحریک سلول‌ها یا مهار عملکرد سلولی از طریق ایجاد اختلال در تبادل پیام توسط گیرنده شود. به عنوان مثال، محرک‌های طولی‌ال‌اثر تیروئید (اتوانتی‌بادی‌هایی که به گیرنده هورمون محرکه تیروئید [TSH] متصل می‌شوند) در بیماری گریوز وجود دارند و به عنوان آگونیست‌هایی عمل می‌کنند که باعث می‌شوند تیروئید به نحوی پاسخ دهد که

بیماری‌های خودایمن انسانی: شواهد
جدول ۴-۳۷۷e فرضی برای وجود پاتوژنز ایمنولوژیک

معیارهای اصلی

۱. وجود اتوانتی‌بادی‌ها با شواهدی از واکنش‌دهی سلولی نسبت به خود
۲. اثبات وجود اتوانتی‌بادی مربوطه با ارنشاح لنفوسیتی در ضایعه پاتولوژیک
۳. نمایش اینکه اتوانتی‌بادی مربوطه با سلول‌های T می‌توانند عامل پاتولوژی بافتی باشند
- (الف) انتقال از خلال جفت
- (ب) انتقال تطبیقی به حیوانات
- (ج) تأثیر بر عملکرد سلولی در لوله آزمایش

شواهد حمایت‌کننده

۱. مدل منطقی حیوانی
۲. اثر مفید داروهای سرکوبگر ایمنی
۳. همراهی با شواهد دیگر خودایمنی
۴. نبود شواهد عفونت یا علل آسکار دیگر

می‌شد. با این حال، این اتوانتی‌بادی‌ها را هنگامی که آسیب بافتی ناشی از ضربه یا عفونت باشد نیز می‌توان یافت، و در این موارد وجود اتوانتی‌بادی ثانوی به آسیب بافتی است. بنابراین، قبل از طبقه‌بندی یک بیماری به عنوان خودایمن، لازم است نشان داده شود که روند خودایمنی پاتوژنیک (بیماریزا) است.

جهت تأیید بیماری‌زا بودن اتوانتی‌بادی‌ها، شاید بتوان با انتقال اتوانتی‌بادی‌های حاصل از یک فرد بیمار به حیوانات آزمایشگاهی بیماری را به آنان منتقل کرد (پیدایش بعدی پاتولوژی در گیرنده شبیه آنچه در فرد بیمار دیده می‌شود). این وضعیت به‌طور مثال در بیماری گریوز نشان داده شده است. برخی از بیماری‌های خودایمن می‌توانند از مادر به جنین منتقل شوند و در نوزادان مادران بیمار مشاهده می‌شوند. معمولاً با کاهش سطح آنتی‌بادی مادری، علائم بیماری در نوزاد از بین می‌روند. با این حال، یک مورد استثناء بلوک قلبی مادرزادی است، که در آن به دنبال انتقال آنتی‌بادی ضد Ro از مادر به جنین در رحم آسیب به دستگاه هدایتی در حال تکامل قلب وارد می‌شود. این امر می‌تواند موجب یک نقص تکاملی دائمی در قلب شود.

در اغلب شرایط، عوامل اساسی که تعیین می‌کنند چه

ایدرمی به نام دسموگلائین ۳ متصل می‌شوند و در القای بیماری نقشی را بر عهده دارند. آنها اثر پاتولوژیک خود را توسط گسستن اتصالات سلول به سلول از طریق تحریک تولید پروتئازهای اپی‌تلیال اعمال می‌کنند، که موجب تشکیل تاول می‌شود. آنتی‌بادی ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (c-ANCA) که در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژییت (وگنر) یافت می‌شود، یک آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن داخل سلولی ۲۹ کیلودالتونی به نام سرین پروتئاز (پروتئیناز ۳) می‌باشد. تجربیات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که IgG ضد c-ANCA موجب فعال شدن سلولی و دگرانولاسیون نوتروفیل‌های مسلح شده می‌گردد.

توجه به این نکته مهم است که اتوانتی‌بادی‌های با ویژگی^۱ خاص فقط در میزبان‌های از نظر ژنتیکی مستعد ممکن است بیماری ایجاد نمایند (چنانکه در مدل‌های آزمایشی میاستنی گراو، SLE، تب روماتیسمی، و آرتریت روماتوئید نشان داده شده است). به علاوه، پس از آغاز آسیب اندام، آبشارهای التهابی جدیدی به راه می‌افتند که می‌توانند فرآیند خودایمن را دوام بخشیده و تشدید کنند. سرانجام، به نظر می‌رسد که بعضی از اتوانتی‌بادی‌ها شاخص‌هایی برای بیماری هستند، اما هنوز هیچ پتانسیل بیماری‌زایی شناخته‌شده‌ای ندارند.

بیماری خودایمن

تظاهرات خودایمنی در تعداد زیادی از وضعیت‌های پاتولوژیک یافت می‌شوند؛ با این حال، وجود آنها الزاماً نشان نمی‌دهد که فرآیند پاتولوژیک یک بیماری خودایمن است. تلاش‌هایی جهت برقراری معیارهای رسمی برای تشخیص بیماری‌های خودایمن صورت گرفته‌اند، اما هیچ یک از آنها به‌طور عمومی پذیرفته نشده است. یک دسته از این معیارها در جدول ۴-۳۷۷e نشان داده شده است. با این حال، به این طرح باید فقط به عنوان راهنمایی جهت در نظر گرفتن مشکل نگریست.

برای طبقه‌بندی یک بیماری به عنوان بیماری خودایمن لازم است نشان داده شود که پاسخ ایمنی به یک آنتی‌ژن خودی عامل پاتولوژی مشاهده‌شده است. در ابتدا، تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد بافت مبتلا در سرم بیمارانی که از بیماری‌های گوناگون رنج می‌برند، به عنوان مدرکی دالّ بر این که بیماری دارای مبنای خودایمن است در نظر گرفته

جدول ۵-۳۷۷ بیماری‌های طیف خودایمن

مختص عضو
بیماری گریوز
تیروئیدیت هاشیموتو
سندرم چندغده‌ای (بلی‌گلاندولار) خودایمن
دیابت قندی نوع ۱
دیابت قندی مقاوم به انسولین
ناباروری با واسطه ایمنی
بیماری آدیسون خودایمن
پمفیگوس وولگاریس
پمفیگوس فولیاسه
درماتیت هریتی فرم
آلویسی خودایمن
لک و پیس (vitiligo)
کم‌خونی همولیتیک خودایمن
پورپورای ترومبوسیتوپنیک خودایمن
آنمی برنسیوز
میاستنی گراو
اسکلروز مولتیپل
سندرم گیلن-باره
سندرم Stiff-man
تب روماتیسمی حاد
افتالمی سمپاتیک
سندرم گودباسجر
غیرمختص عضو (سیستمیک)
لوپوس اربتمانوی سیستمیک
آرتریت روماتوئید
واسکولیت نکروزان سیستمیک
گرانولوماتوز همراه با بلی‌آنژیت (وگنر)
سندرم ضد فسفولیپید
سندرم شوگرن

زمانی پیدایش خودایمنی موجب ایجاد بیماری خودایمن می‌شود، مشخص نیستند. ارتباط خودایمنی با ایجاد بیماری خودایمن ممکن است مربوط به اختصاصی بودن (ویژگی) ظریف آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T یا قابلیت‌های اجرایی اختصاصی آنها باشد. در بسیاری از شرایط، شناختی مکانیسمی (مکانیستی) از توان بیماری‌زایی اتوآنتی‌بادی‌ها حاصل نشده است. در برخی از بیماری‌های خودایمن، تولید جهت‌یافتهٔ سیتوکین‌ها توسط سلول‌های T یاور (T_H) ممکن است در بیماری‌زایی نقش داشته باشد. در این زمینه، سلول‌های T می‌توانند به سلول‌های مجری تخصص‌یافته‌ای تمایز یابند که عمدتاً آنترفرون گاما ($TH1$)، $IL-4$ ($TH2$)، یا $IL-17$ ($TH17$) تولید می‌کنند یا به سلول‌های B کمک می‌رسانند (سلول‌های T یاور فولیکولی، T_{FH}) (فصل ۳۷۲). سلول‌های $TH1$ روند فعال‌شدگی ماکروفاژ و ایمنی سلولی کلاسیک را تسهیل می‌کنند، در حالی که تصور می‌شود سلول‌های $TH2$ دارای وظایف تنظیمی هستند و در از بین رفتن پاسخ‌های ایمنی طبیعی و نیز ایجاد پاسخ به انواعی از انگل‌ها دخالت دارند. سلول‌های $TH17$ تعدادی از سیتوکین‌های التهابی (شامل $IL-17$ و $IL-22$) را تولید می‌کنند و به نظر می‌رسد عمدتاً در مقاومت میزبان نسبت به برخی از عفونت‌های قارچی خاص نقش داشته باشند. سلول‌های T_{FH} با تولید سرشتی (ساختاری) $IL-21$ به سلول‌های B کمک می‌کنند. در تعدادی از بیماری‌های خودایمن، از قبیل آرتریت روماتوئید، اسکلروز مولتیپل، دیابت قندی نوع ۱، و بیماری کرون، به نظر می‌رسد که تمایز جهت‌یافتهٔ سلول‌های $TH1$ و $TH17$ و در نتیجه آسیب عضوی وجود دارد. بررسی‌ها نشانگر آنند که افزایش تمایز سلول‌های $TH1$ و $TH17$ با مدل‌های حیوانی آرتریت التهابی ارتباط دارد، در حالی که افزایش تمایز سلول‌های T_{FH} با مدل‌های حیوانی SLE مرتبط بوده است.

بیماری‌های خودایمن مختص عضو در مقابل سیستمیک

بیماری‌های خودایمن طیفی را تشکیل می‌دهند که از بیماری‌هایی که به طور اختصاصی یک عضو منفرد را مبتلا می‌کنند تا اختلالات سیستمیک با درگیری اعضای متعدد ادامه دارد (جدول ۵-۳۷۷). تیروئیدیت خودایمن هاشیموتو مثالی از بیماری خودایمن مختص عضو است (فصل ۴۰۵).

در این اختلال، یک ضایعه اختصاصی در تیروئید به همراه ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای و آسیب به سلول‌های فولیکولی وجود دارد. تقریباً در تمام موارد می‌توان وجود آنتی‌بادی ضد محتویات تیروئید را نشان داد. سایر اختلالات خودایمن مختص عضو یا بافت عبارتند از پمفیگوس وولگاریس، کم‌خونی همولیتیک خودایمن، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، سندرم گودباسجر، میاستنی گراو، و افتالمی سمپاتیک. یکی از ویژگی‌های مهم برخی از

درمان بیماری‌های خودایمن

بیماری‌های خودایمن مختص عضو تمایل برای همپوشانی^۱ است، به نحوی که فرد مبتلا به یک سندرم خاص با احتمال بیشتری می‌تواند دچار یک سندرم دیگر گردد. به عنوان مثال، میزان بروز بالایی از کم‌خونی پرنیسیوز^۲ در افراد مبتلا به تیروئیدیت خودایمن وجود دارد. نکته جالب‌تر تمایل افراد مبتلا به یک بیماری خودایمن مختص عضو جهت ابتلا به تظاهرات متعدد دیگر خودایمنی بدون ایجاد پاتولوژی مربوطه در اعضا است. بدین ترتیب، ۵۰٪ افراد مبتلا به کم‌خونی پرنیسیوز دارای آنتی‌بادی‌هایی بدون واکنش متقاطع به محتویات تیروئید می‌باشند، در حالی که در بیماران مبتلا به میاستنی گراو ممکن است آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید، فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی‌های ضد لنفوسیت، و هیپرگاماگلوبولینمی چنددردمانی ایجاد گردند. بخشی از توجیه این مسئله ممکن است مربوط به عناصر ژنتیکی مشترک در افراد مبتلا به این بیماری‌های متفاوت باشد.

بیماری‌های خودایمن سیستمیک از این نظر با بیماری‌های مختص عضو تفاوت دارند که ضایعات پاتولوژیک آنها در اعضا و بافت‌های متعدد و گوناگون یافت می‌شوند. شاه‌علامت این اختلالات نمایش تظاهرات خودایمن مربوطه همراه است که احتمالاً در پاتولوژی عضو نقش اتیولوژیک دارند. SLE، به علت فراوانی تظاهرات خودایمن آن، نمونه بارز این اختلالات است. SLE یک بیماری خودایمن با تظاهرات متغیر است که به‌طور مشخص کلیه‌ها، مفاصل، پوست، سطوح سروزی، عروق خونی، و دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌کند (فصل ۳۷۸). این بیماری با طیف وسیعی از اتوانتی‌بادی‌ها همراه است، که به نظر می‌رسد تولید آنها بخشی از یک روند واکنش‌دهی بیش از حد فراگیر در دستگاه ایمنی هومورال باشد. سایر خصوصیات SLE عبارتند از پاسخ‌دهی بیش از حد فراگیر سلول B و هیپرگاماگلوبولینمی چنددردمانی. شواهد موجود دلالت بر آن دارند که هم کاهش و هم افزایش پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن می‌توانند موجب بقا و فعال‌شدگی سلول‌های B خودواکنش‌ده در SLE شوند. تصور می‌شود که پیدایش اتوانتی‌بادی‌ها در SLE بخشی از یک پاسخ تشدید یافته سلول B (به صورت وابسته به سلول T) باشد، زیرا بیشتر اتوانتی‌بادی‌های بیماری‌زای ضد DNA شواهد هیپرمتاسیون^۳ پیکره‌ای گسترده از خود نشان می‌دهند.

درمان بیماری‌های خودایمن ممکن است بر هر یک از موارد سرکوب القاء خودایمنی، بازگرداندن مکانیسم‌های تنظیمی طبیعی، یا مهار مکانیسم‌های مجری متمرکز گردد. جهت کاهش شمار یا کارکرد سلول‌های خودواکنش‌ده، درمان‌های سرکوبگر ایمنی یا نابودکننده (ریشه‌کن‌کننده^۴) از همه بیشتر به کار می‌روند. در سال‌های اخیر نشان داده شد که وقفه^۵ سیتوکین‌ها در پیشگیری از فعال‌شدن ایمنی در برخی از بیماری‌ها یا در مهار مکانیسم‌های مجری التهابی گسترده که شاخص این بیماری‌ها هستند، مؤثر است. درمان‌های جدیدی نیز ابداع شده‌اند، که از طریق وقفه یک سیگنال تحریکی همزمان^۵ که برای فعال‌شدن سلول‌های T یا B لازم است، از طریق متوقف‌کردن قابلیت مهاجرت لنفوسیت‌ها، یا از طریق حذف سلول‌های B یا T مجری، سلول‌های لنفوئید را به‌طور اختصاصی‌تری مورد هدف قرار می‌دهند. کارایی این درمان‌ها در برخی از بیماری‌ها - مانند SLE (پلی‌موب)، آرتریت روماتوئید (خنثی‌سازی TNF، وقفه گیرنده IL-6، رقابت با CD28، تخلیه موجودی سلول B، رقابت با IL-1)، پسوریازیس (تخلیه موجودی IL-12/23، خنثی‌سازی TNF)، و بیماری التهابی روده (خنثی‌سازی TNF، خنثی‌سازی IL-12) - نشان داده شده است. یک پیشرفت عمده در مهار مکانیسم‌های مجری معرفی روش وقفه سیتوکین‌ها است، که به نظر می‌رسد در برخی از بیماری‌ها (شامل آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، پسوریازیس، و اسپوندیلوآرتریت‌ها) آسیب عضوی را محدود می‌کند. مولکول‌های کوچکی که مسیرهای پیام‌رسانی سیتوکین‌ها را متوقف می‌کنند، اخیراً وارد طب بالینی شده‌اند. فرآورده‌های بیولوژیکی که در روند فعال‌شدگی سلول T اختلال ایجاد می‌کنند (CTLA-4Ig) یا موجودی سلول‌های B را به اتمام می‌رسانند (آنتی‌بادی ضد CD20) نیز، اخیراً برای درمان آرتریت روماتوئید مورد پذیرش قرار گرفته‌اند. درمان‌هایی که مانع آسیب عضو هدف می‌شوند یا از عملکرد آن حمایت می‌کنند، همچنان یک رویکرد مهم در ساماندهی بیماری‌های خودایمن هستند.

1- overlap

۲- pernicious anemia: کم‌خونی وخیم (مرگبار)

3- hypermutation: بیش‌جهش

۴- ablative: از میان برنده

5- co-stimulatory signal: سیگنال هم‌تحریکی

کمپلکس‌های ایمنی. آنتی‌ژن‌های خودی (DNA) / پروتئین نوکلئوزومی؛ RNA / پروتئین در Sm، Ro، و La؛ فسفولیپیدها) جهت شناسایی توسط دستگاه ایمنی در حباب‌های سطحی سلول‌های آپوپتوزی در دسترس هستند؛ بدین ترتیب، اتوانتی‌ژن‌ها، اتوانتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی برای دوره‌های طولانی مدت باقی می‌مانند و به التهاب و بیماری دامن می‌زنند. فعال‌شدگی سلول‌های ایمنی، با افزایش ترشح عوامل التهاب‌زا^۱ شامل آنترفرون‌های (IFN) نوع ۱ و ۲، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، آنترلوکین ۱۷، و محرک لنفوسیت B (BLyS/BAFF) و آنترلوکین ۱۰ (سیتوکین‌های موجد بلوغ و بقای سلول B) همراه است. تنظیم ژن‌ها در سطح بالاتر^۲ که توسط آنترفرون‌ها القاء می‌شود، «یک مُهر»^۳ ژنتیکی SLE در سلول‌های خون محیطی در تقریباً ۵۰ تا ۶۰٪ بیماران است. کاهش تولید سایر سیتوکین‌ها نیز در پیدایش SLE نقش دارد: سلول‌های T و کشنده فطری^۴ (NK) در لوپوس قادر به تولید میزان کافی IL-2 و فاکتور رشد ترانسفورمان بتا (TGF- β) جهت ایجاد و حفظ سلول‌های CD8+ T و CD4+ تنظیم‌گر نیستند. حاصل این ناهنجاری‌ها عبارت است از تولید مداوم اتوانتی‌بادی‌ها (که در شکل ۱-۳۷۸ مورد اشاره قرار گرفته و در جدول ۱-۳۷۸ شرح داده شده‌اند) و کمپلکس‌های ایمنی، که زیرگروه‌های بیماری‌زای آنها به بافت‌های هدف اتصال می‌یابند (همراه با فعال‌شدگی کمپلمان، که موجب رهاسازی سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، پپتیدهای محرک عروقی^۵، اکسیدان‌ها، و آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌شود). این فرآیند منجر به فعال شدن سلول‌های بافتی متعدد (سلول‌های آندوتلیال، ماکروفاژهای ثابت در بافت، سلول‌های مزانشیال، پودوسیت‌ها، سلول‌های اپیتلیال لوله‌های کلیه) و ورود سلول‌های T و B، منوسیت/ ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی به بافت‌های هدف می‌شود. در شرایط التهاب مزمن، تجمع فاکتورهای رشد و فراورده‌های اکسیداسیون درازمدت در آسیب برگشت‌ناپذیر بافتی (شامل فیبروز/ اسکلروز) در گلو‌مرول‌ها، شریان‌ها، مغز، ریتین، و سایر بافت‌ها نقش دارند.

۱- پیش‌برنده التهاب

2- upregulation

3- signature

4- natural killer cells

۵- وازواکتیو

لوپوس اریتماتوی

۳۷۸

سیستمیک

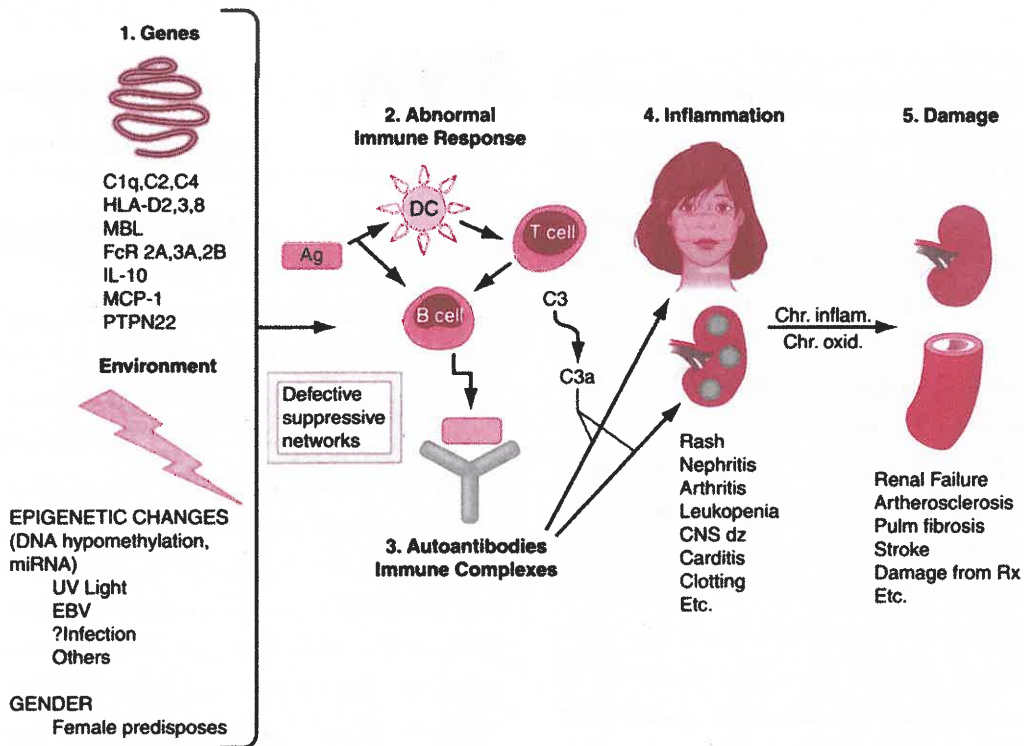
Bevra Hannahs Hahn

تعریف و میزان شیوع

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمن است که در آن اندام‌ها و سلول‌ها دستخوش آسیبی می‌شوند که در آغاز با میانجی‌گری کمپلکس‌های ایمنی و اتوانتی‌بادی‌هایی ایجاد می‌شود که به بافت‌ها اتصال می‌یابند. در بیشتر بیماران، اتوانتی‌بادی‌ها به مدت چند سال پیش از ظهور نخستین نشانه بالینی وجود دارند. نود درصد بیماران در زمان تشخیص زنان در سنین تولد و تناسل هستند؛ افراد از هر جنس، کلیه سنین و کلیه گروه‌های نژادی مستعد ابتلا هستند. میزان شیوع SLE در ایالات متحده ۱۵۰-۲۰ در صدهزار (بسته به نژاد و جنس) است؛ بالاترین میزان شیوع در زنان نژاد آفریقایی - آمریکایی و آفریقایی - کارائیبی، و پایین‌ترین آن در مردان سفیدپوست است.

بیماری‌زایی و سبب‌شناسی

مکانیسم‌های بیماری‌زایی پیشنهادی برای SLE در شکل ۱-۳۷۸ نشان داده شده‌اند. کنش‌های متقابل میان ژن‌های مستعدساز و عوامل محیطی به پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی منجر می‌شوند، که در بیماران مختلف با هم فرق می‌کنند. این پاسخ‌ها شامل موارد زیر هستند: (۱) فعال‌سازی ایمنی ذاتی (سلول‌های دندریتی، منوسیت/ ماکروفاژها) توسط CpG DNA، DNA در کمپلکس‌های ایمنی، RNA ویروسی، و RNA موجود در آنتی‌ژن‌های خودی متشکل از RNA / پروتئین؛ (۲) کاهش آستانه فعال‌شدگی و مسیرهای فعال‌شدگی غیرطبیعی در سلول‌های ایمنی تطبیقی (لنفوسیت‌های T و B بالغ)؛ (۳) غیرمؤثر و ناکارآمدبودن سلول‌های T CD4+ و CD8+ تنظیم‌گر، سلول‌های B، و سلول‌های سرکوبگر مشتق از رده میلوئید؛ و (۴) کاهش میزان پاکسازی سلول‌های آپوپتوزی و



شکل ۱-۳۷۸ بیماری‌زایی SLE. ژن‌هایی که در بیش از یک آنالیز مربوط به ارتباط ژنومی در سفیدپوستان اروپای شمالی مسجل شده است که استعداد ابتلا به SLE یا نفریت لوپوسی را افزایش می‌دهند، فهرست شده‌اند (تعدادی از این ژن‌ها در پیدایش بیماری در اقوام آسیایی نیز نقش اثبات‌شده‌ای دارند). برهم‌کنش‌های ژن و محیط موجب واکنش‌های ایمنی ناهنجاری می‌شوند که کمپلکس‌های ایمنی و اتوآنتی‌بادی‌های بیماری‌زایی تولید می‌کنند که در بافت رسوب می‌کنند، کمپلمان را فعال می‌کنند، موجب التهاب می‌شوند، و با گذشت زمان به آسیب برگشت‌ناپذیر اندام‌ها می‌انجامند. Ag = آنتی‌ژن؛ C1q = دستگاه کمپلمان؛ C3 = یکی از اجزای کمپلمان؛ CNS = دستگاه عصبی مرکزی؛ DC = سلول دندریتی؛ EBV = ویروس اپشتین-بار؛ HLA = آنتی‌ژن لکوسیت انسانی؛ FcR = گیرنده اتصال‌یابنده به جزء Fc ایمونوگلوبولین؛ IL = اینترلوکین؛ MCP = پروتئین کموتاکتیک منوسیت؛ PTPN = فسفوتیروزین فسفاتاز؛ UV = فرابنفش.

دارند؛ اگر تعدادی کافی از واریاسیون‌های مستعدساز وجود داشته باشند، بیماری ایجاد می‌شود. حدود ۴۵ ژن مستعدساز (که نمونه‌های آنها در شکل ۱-۳۷۸ فهرست شده‌اند)، در بررسی‌های اخیر درباره ارتباط ژنومی در گروه‌های قومی مختلف شناسایی شده‌اند. ضریب خطر (HR) هر یک از آنها

SLE یک بیماری چندژنی است. نقایص تک‌ژنی نادر ضریب خطر (HR) بالایی از نظر ایجاد SLE در بر دارند (۲۵-۵)، که شامل کمبودهای هموزیگوت اجزای اولیه کمپلمان (C4; C2; C1q,r,s) و یک جهش در TREX1 بر روی کروموزوم X هستند. در بیشتر افراد از نظر ژنتیکی مستعد، آلل‌های طبیعی چندین ژن هر یک سهمی اندک در ایجاد واکنش‌های غیرطبیعی ایمنی/التهاب/آسیب بافتی

جدول ۱-۳۷۸			اتوانتی‌بادی‌ها در SLE (لوپوس اریتماتوی سیستمیک)
آنتی‌بادی	فراوانی (%)	آنتی‌ژن شناخته‌شده	کاربرد بالینی
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای	۹۸	هسته‌ای متعدد	بهترین آزمون سرندی؛ آزمون‌های منفی مکرر SLE را نامحتمل می‌سازند
anti-dsDNA	۷۰	DNA (دو رشته‌ای)	تیتراهای بالا برای SLE اختصاصی هستند و در برخی از بیماران با فعالیت بیماری، نفريت و واسکولیت همبستگی دارند
anti-Sm	۲۵	پروتئین متصل به ۶ گونه U1 RNA هسته‌ای	برای SLE اختصاصی است؛ همبستگی‌های بالینی قطعی‌ای وجود ندارند؛ بیشتر بیماران anti-RNP نیز دارند؛ در سایه‌پوستان و آسیایی‌ها از سفیدپوستان شایع‌تر است
anti-RNP	۴۰	پروتئین متصل به U1 RNA	برای SLE اختصاصی نیست؛ تیتراهای بالا با سندرم‌هایی همراهند که دارای تظاهرات همپوشان سندرم‌های روماتیسمی مختلف (شامل SLE) هستند؛ در سایه‌پوستان از سفیدپوستان شایع‌تر است
anti-Ro (SS-A)	۳۰	پروتئین متصل به hY RNA عمدتاً ۶۰ و ۵۲ کیلودالتون	برای SLE اختصاصی نیست؛ با سندرم سیکا همراهی دارد و زمینه را برای ابتلا به لوپوس پوستی تحت‌حاد و لوپوس نوزادی همراه با وقعه قلبی مادرزادی آماده می‌کند؛ با کاهش خطر ابتلا به نفريت همراه است
anti-La (SS-B)	۱۰	پروتئین ۴۷ کیلودالتونی متصل به hY RNA	معمولاً با anti-Ro همراه است؛ با کاهش خطر ابتلا به نفريت همراه است
آنتی‌هیستون	۷۰	هیستون‌های متصل به DNA (در نوکلئوزوم، کروماتین)	در لوپوس ناشی از دارو شایع‌تر از SLE است
آنتی فسفولیپید	۵۰	فسفولیپیدها، کوفاکتور β_2 گلیکوپروتئین ۱ (β_2G1) پروترومبین	سه آزمون در دسترس هستند - ELISA ها برای کاردیولیپین و β_2G1 و زمان پروترومبین حساس (DRVVT)؛ زمینه‌ساز تشکیل لخته، سقط جنین و ترومبوسیتونی است
ضد اریتروسیت	۶۰	غشای اریتروسیت	به صورت آزمون کومیس مستقیم اندازه‌گیری می‌شود؛ نسبت اندکی از بیماران به همولیز آشکار مبتلا می‌شوند
ضد پلاکت	۳۰	آنتی‌ژن‌های سطحی و سیتوپلاسمی تغییر یافته در پلاکت‌ها	با ترومبوسیتونی همراه است ولی حساسیت و ویژگی (اختصاصی بودن) آن مطلوب نیستند؛ این یک آزمون بالینی سودمند نیست
ضد نورون (شامل آنتی‌بادی ضد گیرنده گلوئامات)	۶۰	آنتی‌ژن‌های سطحی نورونی و لنفوسیتی	در برخی از گروه‌های تحت بررسی، یک آزمون مثبت در CSF با لوپوس فعال CNS همبستگی دارد
ضد ریبوزومی P	۲۰	پروتئین در ریبوزوم‌ها	در برخی از گروه‌های تحت بررسی، یک آزمون مثبت در سرم با افسردگی یا جنون (پسیکوز) ناشی از لوپوس CNS همبستگی دارد

تماس‌های محیطی و اپی‌ژنتیک نقش مهمی [در این زمینه]

برای ایجاد SLE از ۱/۵ تا ۳ است و آنها [در مجموع] مسئول حدود ۱۸٪ استعداد بیماری هستند، که نشان می‌دهد

ایفا می‌کنند. مولکول‌های HLA^۱ مستعدساز ارائه‌کننده آنتی‌ژن در بیشتر موارد، در گروه‌های قومی مختلف، یافت می‌شوند (HLA DRB1*0301 و HLA*1501^۲، و نیز ژن‌های متعدد در طول منطقه ۱۲۰ ژنی MHC^۳). سایر عوامل ژنتیکی در سفیدپوستان عبارتند از پلی‌مورفیسم‌های ژنی مسیر ایمنی ذاتی، به ویژه همراه با انترفرون آلفا (STAT4، IRF5، TNFAIP3، JIRAK1، PTPN22)، ژن‌های مسیرهای سیگنال‌دهی لنفوسیت (PTPN22، PDCD-1، BANK-1، LYN، BLK، OX40L)، ژن‌هایی که بر روند پاکسازی سلول‌های آپوپتوزی یا کمپلکس‌های ایمنی تأثیر دارند (FCRGIIA، C1q، ITGAM، CRP، IIIA)، و ژن‌های مؤثر بر روند چسبندگی نوتروفیل (ITGAM) و اصلاح یا تعمیر DNA (TREX-1). برخی از پلی‌مورفیسم‌ها بر تظاهرات بالینی بیماری تأثیر دارند، مانند پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP‌های) STAT4 که با بیماری شدید، [آنتی‌بادی] anti-DNA، نفریت، و سندرم ضد فسفولیپید همراهند، و نیز یک آلل FCGRIIA که کدکننده گیرنده‌ای است که به سستی به کمپلکس‌های ایمنی اتصال می‌یابد و زمینه را برای پیدایش نفریت مستعد می‌کند. برخی از تأثیرات ژنی در مناطق پیش‌بر^۲ (مثلاً، IL-10) قرار دارند و سایر آنها به وسیله تعداد کمی‌ها پدید می‌آیند (مثلاً، C4A). علاوه بر استعداد وابسته به ژنوم برای بیماری و ژن‌های محافظ، تأثیر برخی از میکروRNAهای خاص بر روند نسخه‌برداری ژن، و نیز جرح و تعدیل اپی‌ژنتیکی DNA (که در سلول T بیمار SLE هیپومتیله می‌شود) در مرحله پس از نسخه‌برداری، احتمالاً در ایجاد استعداد نسبت به بیماری نقش مهمی دارند.

برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژنی در پیدایش بیماری‌های خودایمن مختلف نقش دارند (مانند STAT4 و CTLA4). کلیه این پلی‌مورفیسم‌های ژنی/ نسخه‌برداری/ ترکیبات اپی‌ژنتیکی پاسخ‌های ایمنی به محیط بیرونی و درونی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ هنگامی که این پاسخ‌ها بیش از حد زیاد و یا بیش از حد طولانی‌مدت هستند و یا به قدر کافی تنظیم نمی‌شوند، بیماری خودایمن ایجاد می‌شود.

جنسیت مؤثر زمینه‌ساز SLE است، و شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که تأثیرات هورمونی، ژن‌های موجود بر کروموزوم X، و تفاوت‌های اپی‌ژنتیکی میان دو جنس در این زمینه نقش دارند. ماده‌های بسیاری از گونه‌های پستانداران

بیش از نرها پاسخ‌های آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند. زنانی که قرص‌های خوراکی ضد بارداری حاوی استروژن یا هورمون جایگزین دریافت می‌کنند، در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به SLE قرار دارند (۲-۱/۲ برابر). استرادیول به گیرنده‌های روی لنفوسیت‌های T و B اتصال می‌یابد و میزان فعال‌شدگی و بقای این سلول‌ها را افزایش می‌دهد، و بدین ترتیب به پاسخ‌های ایمنی مستمر و طولانی مدت کمک می‌کند. ژن‌های روی کروموزوم X که در ایجاد SLE تأثیر دارند، مانند TREX1، ممکن است در استعداد جنسیتی [نسبت به بیماری] نقش داشته باشند (احتمالاً به دلیل آن که برخی از ژن‌های روی کروموزوم X دوم در زنان خاموش و غیرفعال نیستند). افراد دارای کاریوتیپ XXY (سندرم کلاین‌فلتر) در معرض خطر بسیار بالاتری از نظر ابتلا به SLE هستند.

حرک‌های محیطی مختلف می‌توانند بر SLE تأثیر بگذارند (شکل ۱-۳۷۸). قرارگیری در معرض پرتو فرابنفش موجب حملات شعله‌وری SLE در تقریباً ۷۰٪ بیماران می‌شود (احتمالاً از طریق افزایش آپوپتوز در سلول‌های پوست یا از طریق ایجاد تغییراتی در DNA و پروتئین‌های درون سلولی تا آنها را آنتی‌ژنی کند^۴). احتمال دارد که برخی از عفونت‌ها یک پاسخ ایمنی طبیعی را برمی‌انگیزند که گسترش و تکامل می‌یابد تا برخی از سلول‌های T و B را که آنتی‌ژن‌های خودی را مورد شناسایی قرار می‌دهند، در بر بگیرد؛ این سلول‌ها به طرز مناسب مورد تنظیم قرار نمی‌گیرند، و بدین ترتیب اتوآنتی‌بادی‌ها پدید می‌آیند. بیشتر بیماران مبتلا به SLE پیش از پیدایش نخستین نشانه‌های بیماری برای مدت ۳ سال یا بیشتر دارای اتوآنتی‌بادی هستند؛ این امر دلالت بر آن دارد که پیش از آن که کمیت و کیفیت اتوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B و T بیماریزا عملاً موجب بیماری بالینی شوند، روند تنظیم میزان خودایمنی را برای سال‌ها کنترل می‌کند. ویروس اپشتین - بار (EBV) ممکن است یک عامل عفونی باشد که می‌تواند در افراد مستعد SLE را به راه بیندازد. کودکان و بزرگسالان مبتلا به SLE در مقایسه با شاهد‌های هم‌سن، هم‌جنس و هم‌نژاد بیشتر احتمال دارد که به ویروس اپشتین - بار (EBV) آلوده

1- human leukocyte antigen
2- major histocompatibility complex
3- promoter

۴- یعنی به آنتی‌ژن تبدیل کند - مترجم.

جدول ۲-۳۷۸ طبقه‌بندی نفریت لوپوسی (جامعه بین‌المللی نفرولوژی و جامعه آسیب‌شناسی کلیه)

کلاس I: نفریت لوپوسی مزانریال جزئی

گلوبول‌های طبیعی در مطالعه با میکروسکوپ نوری، اما رسوبات ایمنی مزانریال در ایمونوفلورسانس.

کلاس II: نفریت لوپوسی مزانریال تکثیری

هیپرسولاریته مزانریال خالص با هر درجه یا گسترش (سطح) ماتریکس مزانریال در مطالعه با میکروسکوپ نوری، همراه با رسوبات ایمنی مزانریال. تعدادی رسوبات سفرد زبرایی لئال یا زیراندولئال ممکن است در ایمونوفلورسانس یا مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، اما نه میکروسکوپ نوری، قابل رؤیت باشند.

کلاس III: نفریت لوپوسی کانونی

گلوبولونفریت فعال یا غیرفعال کانونی، قطعه‌ای (سگمنتال) یا کامل (global) درون یا برون مویرگی که کمتر از ۵۰٪ همه گلوبول‌ها را دربر می‌گیرد، نوعاً همراه با رسوبات ایمنی کانونی زیراندولئال، با یا بدون تغییرات مزانریال.

کلاس III (A): ضایعات فعال - نفریت لوپوسی کانونی تکثیری

کلاس III (A/C): ضایعات فعال و مزمن - نفریت لوپوسی کانونی تکثیری و اسکروزان

کلاس III (C): ضایعات مزمن غیرفعال همراه با جوشگاه‌های گلوبولی - نفریت لوپوسی کانونی اسکروزان

کلاس IV: نفریت لوپوسی منتشر

گلوبولونفریت فعال یا غیرفعال منتشر، قطعه‌ای (سگمنتال) یا کامل درون یا برون مویرگی که $\leq 50\%$ همه گلوبول‌ها را دربر می‌گیرد، نوعاً همراه با رسوبات ایمنی منتشر زیراندولئال، با یا بدون تغییرات مزانریال. این کلاس به دو گروه تقسیم می‌شود: نفریت لوپوسی منتشر سگمنتال (IV-S) در صورتی که $\leq 50\%$ گلوبول‌های مبتلا ضایعات سگمنتال داشته باشند، و نفریت لوپوسی منتشر کامل (IV-G) هنگامی که $\leq 50\%$ گلوبول‌های مبتلا ضایعات کامل داشته باشند. سگمنتال به یک ضایعه گلوبولی اطلاق می‌شود که کمتر از نصف کلافه گلوبولی را دربر می‌گیرد. این کلاس شامل مواردی است که دارای رسوبات حلقه سیمی (wire loop) منتشر هستند ولی میزان تکثیر گلوبولی در آنها اندک یا صفر است.

کلاس IV-S (A): ضایعات فعال - نفریت لوپوسی تکثیری منتشر سگمنتال

کلاس IV-G (A): ضایعات فعال - نفریت لوپوسی تکثیری منتشر کامل

کلاس IV-S (A/C): ضایعات فعال و مزمن - نفریت لوپوسی تکثیری و اسکروزان منتشر سگمنتال

کلاس IV-G (A/C): ضایعات فعال و مزمن - نفریت لوپوسی تکثیری و اسکروزان منتشر کامل

کلاس IV-S (C): ضایعات مزمن غیرفعال همراه با جوشگاه - نفریت لوپوسی اسکروزان منتشر سگمنتال

کلاس IV-G (C): ضایعات مزمن غیرفعال همراه با جوشگاه - نفریت لوپوسی اسکروزان منتشر کامل

کلاس V: نفریت لوپوسی غشایی (ممبرانو)

رسوبات ایمنی کامل یا سگمنتال زبرایی لئال یا عواقب مورفولوژیک آنها در بررسی با میکروسکوپ نوری و ایمونوفلورسانس یا بررسی با میکروسکوپ الکترونی، با یا بدون تغییرات مزانریال. نفریت لوپوسی کلاس V می‌تواند همراه با کلاس III یا IV پدید آید، که در هر مورد هر دوی آنها تشخیص داده خواهند شد. در نفریت لوپوسی کلاس V ممکن است اسکروز پیشرفته یافت شود.

کلاس VI: نفریت لوپوسی اسکروئیک پیشرفته

$\leq 90\%$ گلوبول‌ها اسکروز کامل دارند و فعالیتی در آنها باقی نمانده است.

توجه: آتروفی توپول‌ها، التهاب و فیروز [بافت] بینابینی، و شدت آرترواسکروز یا سایر ضایعات عروقی را مشخص و آنها را درجه‌بندی کنید (خفیف، در حد متوسط، شدید).

استنشاق غبار پودر صابون یا خاک در فعالیت‌های کشاورزی)
خطر بیماری را در زنان نژاد آفریقایی - آمریکایی افزایش
می‌دهد (OR برابر ۴/۳). بنابراین، بر هم کنش (تأثیر متقابل)
استعداد ژنتیکی، محیط، جنسیت و پاسخ‌های ایمنی
غیرطبیعی، به خودایمنی می‌انجامد (فصل ۳۷۷c).

باشند. EBV محتوی سکناس‌های آمینواسیدی شبیه
سکناس‌های روی spliceosomeهای انسان (آنتی‌ژن‌های
RNA / پروتئین) است که اغلب توسط اتوانتی‌بادی‌ها در
افراد مبتلا به SLE مورد شناسایی قرار می‌گیرند. مصرف
فعالی توتون خطر SLE را افزایش می‌دهد [ضرب تفاوت
(OR) برابر ۱/۵]. برخورد شغلی درازمدت با سیلیس (مثلاً،

معیارهای کلینیک بین‌المللی همکاری برای لوپوس سیستمیک جهت طبقه‌بندی SLE

جدول ۳-۳۷۸

تظاهرات بالینی	تظاهرات ایمنولوژیک
پوستی	ANA < میزان مرجع منفی
LE پوستی حاد، تحت حاد	Anti-ds DNA
LE پوستی مزمن	Anti-Sm
زخم‌های دهانی	ضد فسفولیپید
موربش (آلوپسی)	کمپلمان پایین سرم
سینوویت	آزمون کومبس مستقیم مثبت
کلیوی	
$\leq 0.5 \text{ prot/cr}$	
کاست‌های RBC	
بیوپسی*	
نورولوژیک	
تشنج، پسکوز، منونوریت، میلیت، نوروباتی‌های [عصاب] محیطی یا	
جمع‌های، حالت گیجی و منگی (confusion) حاد	
کم‌خونی همولیتیک	
لکونی (> ۴۰۰) یا	
لنفونی (> ۱۰۰۰)	
ترومبوسیتونی (> ۱۰۰,۰۰۰)	

* بیوپسی کلیه که لوپوس سیستمیک را نشان می‌دهد، برای تشخیص SLE کفایت می‌کند، حتی اگر هیچ‌یک از سایر ویژگی‌های بالا وجود نداشته باشند. تفسیر: وجود هر ترکیب ۴ تا ۵ از معیارها (در هر گروه [تظاهرات بالینی و ایمنولوژیک] باید دست‌کم ۱ معیار موجود باشد)، مؤید ابتلای بیمار به SLE با ۹۳٪ ویژگی و ۹۲٪ حساسیت است. اختصارات: ANA، آنتی‌بادی ضد هسته‌ای؛ Cr، کراتینین؛ LE، لوپوس اریتماتو؛ Prot، پروتئین.

آسیب‌شناسی

در SLE، بیوپسی‌های پوست مبتلا نشانگر رسوب Ig در پیوستگاه درم - اپی‌درم (DEJ^۱)، آسیب به کراتینوسیت‌های قاعده‌ای، و التهاب با غلبه لنفوسیت‌های T در DEJ و اطراف رگ‌های خونی و ضمام درم هستند. در پوست از نظر بالینی غیرمبتلا نیز ممکن است رسوب Ig در DEJ دیده شود.

در بیوپسی‌های کلیه، شدت و الگوی آسیب در تشخیص و انتخاب بهترین درمان اهمیت دارند. بیشتر بررسی‌های بالینی اخیر درباره نفريت لوپوسی، از طبقه‌بندی جامعه بین‌المللی نفرولوژی (ISN) و جامعه آسیب‌شناسی کلیه (RPS) استفاده کرده‌اند (جدول ۲-۳۷۸). در طبقه‌بندی ISN/RPS افزودن حرف "a" برای تغییرات active (فعال) و حرف "c" برای تغییرات chronic (مزمن)، درباره برگشت‌پذیری بالقوه بیماری اطلاعاتی در اختیار پزشک قرار

می‌دهد. این نظام [طبقه‌بندی] بر بیماری گلوامرولی تمرکز می‌کند، اگرچه وجود بیماری توبولی (لوله‌ای) و عروقی در پی‌آمدهای بالینی بیماری اهمیت دارد. به طور کلی، بیماری کلاس III و IV، و نیز بیماری کلاس V همراه با کلاس III یا IV، باید در صورت امکان از طریق سرکوب شدید و تهاجمی ایمنی تحت درمان قرار گیرد، زیرا اگر بیماران درمان نشوند یا به اندازه کافی تحت درمان قرار نگیرند خطر بیماری کلیوی پیشرفته (ESRD) بالا است. برعکس، درمان نفريت لوپوسی در بیماران مبتلا به بیماری کلاس I یا II یا واجد تغییرات گسترده برگشت‌ناپذیر توصیه نمی‌شود. در نظام طبقه‌بندی کلینیک بین‌المللی همکاری برای لوپوس سیستمیک (SLICC)، اخیراً تشخیص SLE می‌تواند براساس هیستولوژی کلیوی بدون حضور معیارهای تشخیصی دیگر مسجل گردد (جدول ۳-۳۷۸).

تفسیر تظاهرات بالینی

هنگامی که تشخیص SLE مطرح می‌شود، تعیین شدت و برگشت‌پذیری بالقوه بیماری و برآورد عوارض احتمالی مداخلات درمانی مختلف حائز اهمیت است. در پاراگراف‌های زیر، توصیفات مربوط به برخی از تظاهرات بیماری با مشکلات نسبتاً خفیف آغاز می‌شوند و به سوی آنهایی که بیشتر تهدیدکننده زندگی هستند پیش می‌روند.

بررسی کلی و تظاهرات سیستمیک

SLE، در شروع، می‌تواند یک یا چند دستگاه را مبتلا کند؛ با گذشت زمان، تظاهرات دیگر ممکن است پدیدار شوند (جدول ۳-۳۷۸ و ۴-۳۷۸). بیشتر اتوانتی‌بادی‌های مشخصه هر شخص در زمانی که تظاهرات بالینی پدیدار می‌شوند وجود دارند (جدول ۱-۳۷۸ و ۳-۳۷۸). شدت SLE از خفیف و متناوب تا شدید و برق‌آسا متغیر است. حدود ۸۵٪ بیماران، بیماری فعال مداوم (در حالی که درمان می‌شوند) یا یک یا چند دوره شعله‌وری بیماری فعال را در سال تجربه می‌کنند. پسرتهای کامل دائم (نبود نشانه‌ها بدون درمان) نادرند. نشانه‌های سیستمیک، بویژه خستگی و دردهای عضلانی / دردهای مفصلی، در بیشتر اوقات وجود دارند. بیماری سیستمیک شدید که نیازمند درمان با گلوکوکورتیکوئید است، می‌تواند همراه با تب، بی‌حالی^۱، کاهش وزن، و کم‌خونی، با یا بدون سایر تظاهراتی که اندام‌ها را نشانه می‌گیرند، روی دهد.

تظاهرات عضلانی - استخوانی

بیشتر افراد مبتلا به SLE پلی‌آرتریت متناوب (با شدت خفیف تا ناتوان‌کننده) دارند که با تورم بافت نرم و حساسیت نسبت به لمس در مفاصل و/یا تاندون‌ها (در بیشتر موارد در پنجه دست^۲، مچ دست و زانو) مشخص می‌شود. دفرمیتی‌های مفصلی (دست‌ها و پاها) در فقط ۱۰٪ بیماران پدید می‌آیند. ساییدگی (خوردگی^۳) در رادیوگرافی مفصل نادر است، ولی می‌تواند در تقریباً نیمی از بیماران با اولتراسون مشخص شود. برخی از افراد دچار آرتریت شبیه‌روماتوئید همراه با ساییدگی هستند و معیارهای هر دو بیماری RA و

ناهنجاری‌های هیستولوژیک در رگ‌های خونی نیز می‌توانند [نوع] درمان را تعیین کنند. الگوهای واسکولیت برای SLE اختصاصی نیستند اما می‌توانند بر بیماری فعال دلالت داشته باشند؛ واسکولیت لکوسیتوکلآستی شایع‌ترین مورد است (فصل ۳۸۵).

بیوپسی‌های گره لنفی معمولاً جهت رد عفونت یا بدخیمی‌ها به انجام می‌رسند. در SLE، این بیوپسی‌ها نشانگر التهاب غیراختصاصی منتشر مزمن هستند.

تشخیص

تشخیص SLE براساس تظاهرات بالینی مشخصه و اتوانتی‌بادی‌ها قرار دارد. معیارهای جاری طبقه‌بندی در جدول ۳-۳۷۸ فهرست شده‌اند، و یک الگوریتم برای تشخیص و درمان آغازین در شکل ۲-۳۷۸ نشان داده شده است. این معیارها برای تأیید تشخیص SLE در بیمارانی در نظر گرفته شده‌اند که در مطالعات تحت بررسی بودند. مؤلف از آنها در بیماران جداگانه برای برآورد این احتمال که یک بیماری SLE است، استفاده می‌کند. هر ترکیبی از ۴ یا تعداد بیشتری از معیارها، شامل حداقل یک معیار بالینی و یک معیار ایمونولوژیک که در هر زمان در خلال تاریخچه یک بیمار به خوبی مسجل شده باشد، این احتمال را ایجاد می‌کند که بیمار SLE دارد (ویژگی و حساسیت به ترتیب تقریباً ۹۳٪ و ۹۲٪ هستند). در بسیاری از بیماران، معیارهای دیگر با گذشت زمان پدید می‌آیند. آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANA) در بیش از ۹۸٪ بیماران در خلال سیر بیماری مثبت هستند؛ آزمون‌های منفی مکرر دلالت بر آن دارند که تشخیص SLE نیست، مگر آن که اتوانتی‌بادی‌های دیگر موجود باشند (شکل ۲-۳۷۸). تیتراهای بالای آنتی‌بادی‌های IgG بر ضد DNA دورشته‌ای و آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن Sm هر دو برای SLE اختصاصی هستند و، بنابراین، در حضور تظاهرات بالینی مربوطه تشخیص این بیماری را مطرح می‌کنند. حضور اتوانتی‌بادی‌های متعدد بدون نشانه‌های بالینی در یک فرد نباید برای SLE تشخیصی^۱ در نظر گرفته شود، اگرچه این اشخاص در معرض خطر بیشتری هستند.

۲- prostration: خستگی مفرط

۱- واجد جنبه تشخیصی

۳- hand: دست، از مچ به پایین

SLE ("rhus") را برآورده می‌کنند؛ آنها ممکن است برچسب هر دو بیماری را دریافت کنند. اگر درد در یک مفصل واحد - مانند زانو، شانه، یا هیپ - باقی بماند، تشخیص نکروز ایسکمیک استخوان باید مدنظر باشد، به‌ویژه اگر سایر تظاهرات SLE فعال وجود نداشته باشند، زیرا میزان شیوع این بیماری در SLE افزایش می‌یابد (به‌ویژه در بیمارانی که با گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک درمان شده‌اند). میوزیت همراه با ضعف عضلانی بالینی، افزایش سطح کراتین کیناز، نتیجه مثبت اسکن MRI، و نکروز و التهاب عضله در بیوپسی می‌تواند روی دهد، اگرچه بیشتر بیماران دردهای عضلانی بدون میوزیت آشکار دارند. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها (به فراوانی) و درمان‌های ضد مالاریا (به ندرت) نیز می‌توانند ضعف عضلانی ایجاد کنند؛ این اثرات نامطلوب باید از بیماری التهابی فعال تمیز داده شوند.

تظاهرات پوستی

درماتیت لوپوسی می‌تواند به انواع حاد، تحت حاد، یا مزمن طبقه‌بندی شود، و انواع متفاوتی از ضایعات وجود دارند که در این گروه‌ها جای می‌گیرند. لوپوس اریتماتوی دیسکوئید (DLE) شایع‌ترین درماتیت مزمن در لوپوس است؛ ضایعات آن تقریباً حلقوی همراه با لبه‌های پوسته‌ریز هیپریگمانته اریتماتوی اندکی برآمده و مراکز دیگمانته آتروفیک (که در آنها کلیه ضامم درم برای همیشه از میان رفته‌اند)، هستند. ضایعات - به‌ویژه روی صورت و پوست سر - می‌توانند از شکل اندازه‌دهنده^۱ باشند. درمان عمدتاً متشکل از گلوکوکورتیکوئید به صورت پماد یا تزریق موضعی و داروهای سیستمیک ضد مالاریا است. فقط ۵٪ افراد مبتلا به DLE دارای SLE هستند (اگرچه نیمی از آنان ANA مثبت هستند)؛ با این حال، در میان افراد مبتلا به SLE، ۲۰٪ DLE دارند. شایع‌ترین راش حاد SLE یک اریتم^۲ حساس به نور اندکی برآمده - و گاه پوسته‌ریز - روی صورت (به‌ویژه گونه‌ها و بینی - راش «پروانه‌ای»)، گوش‌ها، چانه، منطقه V گردن و سینه، بخش فوقانی کمر و سطوح اکستانسور بازوها است. شعله‌وری بیماری سیستمیک اغلب با بدتر شدن این راش همراه است. لوپوس اریتماتوی پوستی تحت حاد (SCLE)^۳ از وصله‌های^۴ پوسته‌ریز قرمز شبیه پسوریازیس یا حملات ضایعات حلقوی با لبه قرمز تشکیل یافته است. بیماران دارای این تظاهرات نسبت به نور به شدت حساسیت دارند؛

بیشتر آنها دارای آنتی‌بادی‌های ضد Ro (SS-A) هستند. راش‌های دیگر SLE شامل کهیر راجعه، درماتیت شبه لیکن پلان، تاول^۵، و پانیکولیت («لوپوس عمقی»)^۶ هستند. راش‌ها می‌توانند خفیف یا بسیار شدید باشند؛ آنها می‌توانند تظاهر اصلی بیماری باشند. زخم‌های کوچک دردناک روی مخاط دهان یا بینی در SLE شایع هستند؛ این ضایعات شبیه زخم‌های آفتی هستند.

تظاهرات کلیوی

نفريت معمولاً وخیم‌ترین تظاهر SLE است، به‌ویژه از آن جهت که نفريت و عفونت در رأس علل مرگ و میر در دهه نخست بیماری قرار دارند. از آنجا که نفريت در بیشتر بیماران لوپوسی بی‌علامت است، آنالیز ادرار باید در هر شخص مشکوک به SLE درخواست گردد. طبقه‌بندی نفريت لوپوسی عمدتاً هیستولوژیک است (به مبحث «آسیب‌شناسی» در بالا، و جدول ۲-۳۷۸، رجوع کنید). بیوپسی کلیه در برنامه‌ریزی درمان برای حال و آینده نزدیک سودمند است. بیماران مبتلا به آشکال تکثیری خطرناک آسیب گلوبمرولی (ISN III و IV) معمولاً خون‌اداری (هماتوری) میکروسکوپی و پروتئینوری (بیش از ۵۰۰ mg در ۲۴ ساعت) دارند؛ تقریباً نیمی از بیماران به سندرم نفروتیک و بیشتر آنان به افزایش فشارخون (هیپرتانسیون) مبتلا می‌شوند. اگر گلوبمرولونفریت تکثیری منتشر (DPGN)^۷ به قدر کافی درمان نشود، عملاً کلیه بیماران در عرض ۲ سال از تشخیص به ESRD مبتلا می‌شوند. بنابراین، سرکوب شدید و خشن ایمنی الزام دارد (معمولاً گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک به اضافه یک داروی سیتوتوکسیک)، مگر این که آسیب برگشت‌ناپذیر وجود داشته باشد (شکل ۲-۳۷۸، جدول ۵-۳۷۸). آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار در مقایسه با سفیدپوستان بیشتر احتمال دارد که به ESRD مبتلا شوند (حتی با جدیدترین درمان‌ها). در مجموع در ایالات متحده، حدود ۲۰٪ افراد مبتلا به DPGN در عرض ۱۰ سال از تشخیص فوت می‌کنند یا دچار ESRD می‌شوند. این افراد نیازمند مهار شدید و خشن SLE و عوارض بیماری کلیوی و

۱- بدشکل‌کننده

۲- قرمزی

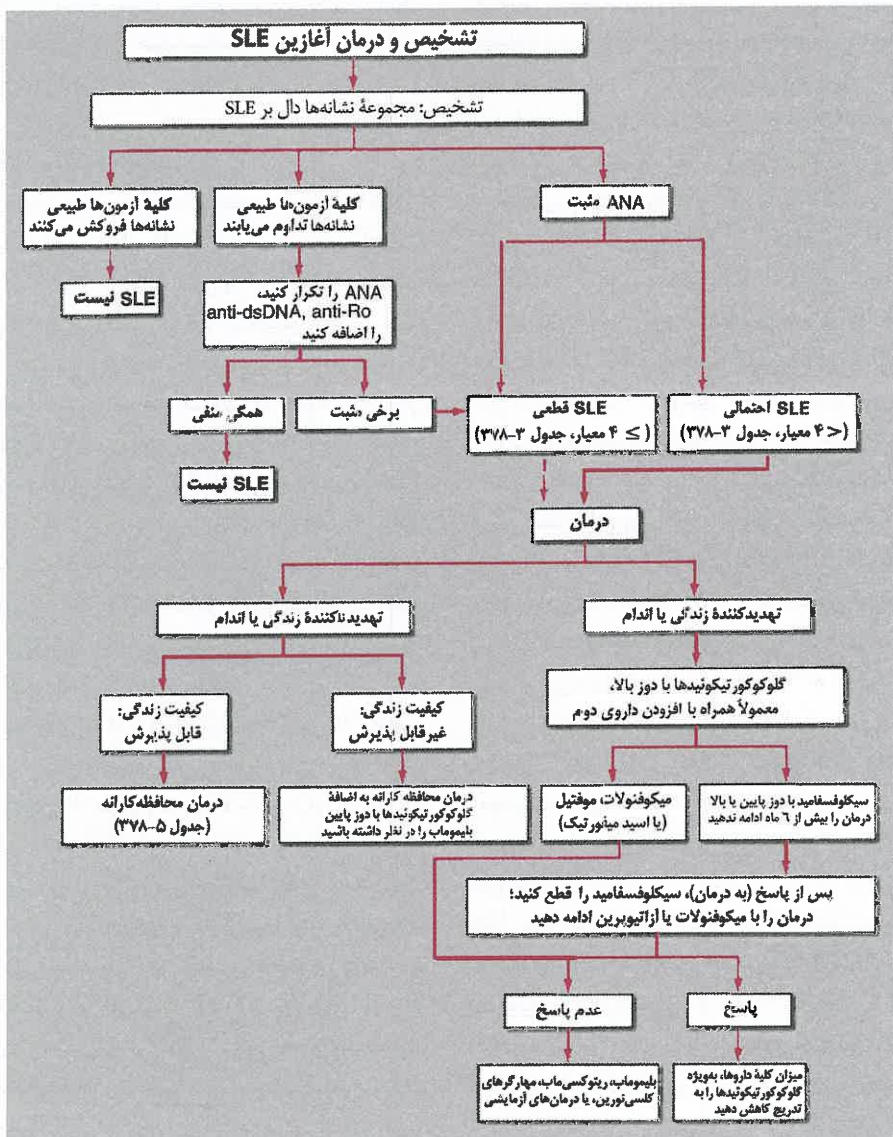
3- subacute cutaneous lupus erythematosus

4- patches

5- bulla

6- lupus profundus

7- diffuse proliferative glomerulonephritis



شکل ۲-۳۷۸ الگوریتم ویژه تشخیص و درمان آغازین SLE. ANA = آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای؛ CBC = شمارش کامل خون.

بیماری تکثیری کلاس III یا IV درمان شوند. نفريت لوپوسی تمایل دارد که یک بیماری پیشرونده باشد، و دارای حملات شعله‌وری است که نیازمند درمان دوباره یا تشدید درمان پس از گذشت سالیان متمادی هستند. برای بیشتر افراد مبتلا به نفريت لوپوسی، تسريع آترواسکلروز پس از

درمان هستند. حدود ۲۰٪ از بیماران مبتلا به SLE همراه با پروتئینوری (معمولاً نفروتیک)، در بیوپسی کلیه دارای تغییرات گلومرولی غشایی بدون تکثیر هستند. فرجام این بیماران بهتر از آنانی است که DPGN دارند، ولی بیماران کلاس V و موارد پروتئینوری طیف نفروتیک باید همانند

چندین سال از شروع بیماری اهمیت می‌یابد؛ کنترل التهاب سیستمیک، فشارخون، هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی باید مورد توجه قرار گیرد.

تظاهرات دستگاه عصبی

SLE تظاهرات بسیاری در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) و دستگاه عصبی محیطی دارد؛ در برخی از بیماران این تظاهرات علت اصلی ازکارافتادگی و مرگ و میر هستند. جهت رویکرد به این مسأله از نظر تشخیصی بجا است که نخست بررسی شود که آیا نشانه‌ها ناشی از SLE هستند یا یک اختلال دیگر (مانند عفونت در افراد با ایمنی سرکوب‌شده یا عوارض درمان). اگر نشانه‌ها به SLE مربوط باشند، باید مشخص شود که آیا آنها ناشی از یک روند منتشر هستند (که نیازمند سرکوب ایمنی است) یا بیماری انسدادی عروق (که نیازمند درمان ضد انعقادی است). شایع‌ترین تظاهر لوپوس منتشر CNS اختلال کارکرد شناختی - شامل مشکلات مربوط به حافظه و استدلال (تقلیل) - است. سردرد نیز شایع است؛ هنگامی که این تظاهر عذاب‌آور است اغلب بر حملهٔ شعله‌وری SLE دلالت دارد؛ و هنگامی که خفیف‌تر است تمایز آن از میگرن یا سردردهای تنشی دشوار است. حملات تشنجی^۱ از هر نوع می‌توانند ناشی از لوپوس باشند؛ درمان اغلب مستلزم داروهای ضد تشنج و سرکوبگر ایمنی هر دو است. پسیکوز (روان‌پریشی) می‌تواند تظاهر غالب SLE باشد، و باید از پسیکوز ناشی از گلوکوکورتیکوئید افتراق داده شود. اختلال اخیر معمولاً در نخستین هفته‌های درمان با گلوکوکورتیکوئید - با دوز روزانه $\geq 40\text{mg}$ پردنیزون یا معادل آن - روی می‌دهد؛ پس از کاهش میزان یا توقف مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، پسیکوز پس از چندین روز برطرف می‌شود. میلوپاتی نادر نیست و اغلب ناتوان‌کننده است؛ درمان سریع با داروهای سرکوبگر ایمنی که با گلوکوکورتیکوئیدها آغاز می‌شود، روش استاندارد معالجه است.

انسدادهای عروقی

میزان شیوع حملات ایسکمیک گذرا، سکته مغزی و انفارکتوس میوکارد در بیماران مبتلا به SLE افزایش می‌یابد. این رویدادهای عروقی در بیماران مبتلا به SLE که آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید دارند افزایش می‌یابند، ولی

منحصر به آنها نیستند. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید با حالت انعقادپذیری بیش از حد^۲ و رویدادهای ترومبوزی حاد همراهند (فصل ۳۷۹). SLE مزمن، با یا بدون آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، با آترواسکلروز تسریع‌یافته همراه است. ایسکمی در مغز می‌تواند ناشی از انسداد کانونی (چه غیرالتهابی و چه همراه با واسکولیت) یا ناشی از آمبولیزه شدن از پلاک شریان کاروتید یا وژناسیون‌های فیبریני آندوکاردیت لیمن - ساکس باشد. در این بیماران جهت برآورد نیاز به درمان‌های ضدالتهابی و / یا ضدانعقادی و نیز شدت و مدت آنها، باید آزمون‌های مناسب برای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید (رجوع به پایین) و برای منابع آمبولی درخواست شوند. در SLE، انفارکتوس‌های میوکارد عمدتاً تظاهرات آترواسکلروز تسریع‌شده هستند. افزایش میزان خطر برای رویدادهای عروقی در مجموع ۱۰-۳ برابر، و در زنان مبتلا به SLE با سن کمتر از ۴۹ سال بیشتر است. ویژگی‌هایی که با افزایش خطر آترواسکلروز همراهند شامل سن بالا، فشارخون بالا، دیس‌لیپیدمی، وجود لیپوپروتئین‌های التهاب‌زا با چگالی بالا که کارکردشان مختل است، امتیازات بالای مکرر برای فعالیت بیماری، دوزهای تجمعی یا روزانه بالای گلوکوکورتیکوئیدها، و سطوح بالای هوموسیستئین هستند. هنگامی که یک رویداد با بیشترین احتمال ناشی از تشکیل لخته است، مصرف درازمدت داروهای ضدانعقاد درمان انتخابی است. دو روند می‌توانند فوراً روی دهند (واسکولیت به اضافهٔ انسدادهای عروقی نرم و خفیف)، که در هر یک از آنها درمان ضدانعقادی به اضافهٔ سرکوب ایمنی مناسب و مقتضی است. درمان با استاتین‌ها^۳ میزان لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین (LDL) را در بیماران مبتلا به SLE کاهش می‌دهد؛ کاهش میزان حوادث قلبی توسط استاتین‌ها در مبتلایان به SLE که دارای پیوند کلیه هستند یافت شده است، اما تا به امروز در سایر همزادگان^۴ مبتلا به SLE خیر.

تظاهرات ریوی

شایع‌ترین تظاهر ریوی SLE پلوریت با یا بدون ترشح

1- seizures

2- hypercoagulability

3- statins

۴- cohorts: در آمار به گروهی از افراد همسان گفته می‌شود که به مدت طولانی برای تعیین میزان بروز بیماری (یا سایر متغیرهای آماری) در سنین مختلف تحت پی‌گیری قرار می‌گیرند.

جدول ۴-۳۷۸ تظاهرات بالینی SLE و فراوانی آنها در طول کل سیر بیماری*

تظاهر	میزان شیوع (%)	تظاهر	میزان شیوع (%)
سیستمیک: خستگی، احساس کسالت، تب، بی‌اشتهایی، کاهش وزن	۹۵	حملات تشنجی	۲۰
عضلانی - استخوانی	۹۵	منو - یا پلی نوروباتی	۱۵
آرتراالزی/میاالزی	۹۵	سکته مغزی، TIA	۱۰
پلی‌آرتریت غیرساینده	۶۰	حالت گیجی و منگی حاد یا اختلال حرکتی	۲-۵
دفرمیتی‌های دست	۱۰	منتریت آسپتیک، میلوپاتی	۱>
میوپاتی/میوزیت	۲۵، ۵	قلبی - ریوی	۶۰
نکروز ایسکمیک استخوان	۱۵	پلورزی، بریکاردیت، افوزیون‌ها	۳۰-۵۰
پوستی	۸۰	میوکاردیت، آندوکاردیت	۱۰
حساسیت نسبت به نور	۷۰	پنومونی لوپوسی	۱۰
راش گونه‌ای	۵۰	بیماری عروقی کورونر	۱۰
زخم‌های دهانی	۴۰	فیبروز بینابینی	۵
موربزش	۴۰	هیپرتانسیون ریوی، ARDS، خونریزی	۵>
راش دیسکوئید	۲۰	سندرم ریۀ چروکیده	۵>
راش واسکولیتی	۲۰	کلیوی	۳۰-۵۰
سایر موارد (برای نمونه کبیر، لوپوس پوستی تحت حاد)	۱۵	پروتئینوری <۵۰mg در ۲۴ ساعت، کاست‌های سلولی	۳۰-۵۰
هماتولوژیک	۸۵	سندرم نفروتیک	۲۵
کم‌خونی (بیماری مزمن)	۷۰	بیماری کلیوی پیشرفته (ESRD)	۵-۱۰
لکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰/mL)	۶۵	گوارشی	۴۰
لنفوپنی (کمتر از ۱۵۰۰/mL)	۵۰	غیراختصاصی (نپهوع، درد خفیف، اسهال)	۳۰
ترومبوسیتوپنی (کمتر از ۱۰۰،۰۰۰/mL)	۱۵	ناهنجاری آنزیم‌های کبدی	۴۰
لنف‌آدنوپاتی	۱۵	واسکولیت	۵
بزرگی طحال	۱۰	ترومبوز	۱۵
کم‌خونی همولیتیک	۶۰	وریدی	۱۰
نورولوژیک	۵۰	شریانی	۵
اختلال شناختی	۴۰	چشمی	۱۵
اختلال خلق	۲۵	سندرم سیکا	۱۵
سر درد		کونژنکتیویت، اپی‌اسکلریت	۱۰
		واسکولیت	۵

* ارقام بر درصد بیمارانی دلالت دارند که در زمانی در خلال سیر بیماری واجد آن تظاهر بوده‌اند.

اختصاصات: TIA = حمله ایسکمیک گذرا؛ ARDS = سندرم زجر تنفسی حاد.

تظاهراتی از SLE فعال روی می‌دهند، و تمایز آنها از عفونت در بررسی‌های تصویرسازی دشوار است. تظاهرات ریوی تهدیدکننده زندگی عبارتند از التهاب بینابینی (که به فیبروز

جنبی^۱ است. این تظاهر، هنگامی که خفیف باشد، ممکن است به درمان با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) پاسخ دهد؛ هنگامی که از شدت بیشتری برخوردار باشد، بیماران نیازمند دوره کوتاهی از درمان با گلوکوکورتیکوئید هستند. ارتشاحات ریوی نیز به عنوان

1- pleural effusion

گلوکوکورتیکوئیدهای روزانه است، باید با یک استراتژی دیگر تحت درمان قرار گیرد (به میحث «درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک» در پایین رجوع کنید).

تظاهرات گوارشی

تهوع (گاه همراه با استفراغ) و اسهال می‌توانند تظاهرات یک حملهٔ SLE باشند، همچنان که درد منتشر شکم احتمالاً ناشی از پریتونیت خودایمن و/یا واسکولیت روده می‌تواند. هنگامی که SLE فعال است، افزایش آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در سرم شایع است. این تظاهرات در خلال درمان با گلوکوکورتیکوئید سیستمیک معمولاً فوراً بهبود می‌یابند. واسکولیت مبتلاکنندهٔ روده می‌تواند تهدیدکنندهٔ زندگی باشد؛ سوراخ‌شدگی‌ها، ایسکمی، خونریزی و عفونت (sepsis) عوارض شایع هستند. درمان شدید و خشن سرکوبگر ایمنی با دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها برای کنترل کوتاه مدت توصیه می‌شود؛ وجود شواهد عود یک مورد لزوم برای درمان‌های دیگر است.

تظاهرات چشمی

سندرم سیکا (سندرم شوگرن؛ فصل ۳۸۳) و کونژنکتیویت غیراختصاصی در SLE شایع هستند و به ندرت بینایی را تهدید می‌کنند. برعکس، واسکولیت شبکیه و نوریت اپتیک تظاهرات وخیم هستند؛ نابینایی می‌تواند با گذشت چند روز تا چند هفته ایجاد شود. سرکوب شدید و خشن ایمنی توصیه می‌شود، اگرچه مطالعات کنترل شده‌ای وجود ندارند که تأثیر آن را به اثبات برسانند. عوارض درمان با گلوکوکورتیکوئید به روش سیستمیک و تزریق داخل کاسه چشم شامل کاتاراکت (شایع) و گلوکوم هستند.

آزمون‌های آزمایشگاهی

آزمون‌های آزمایشگاهی در جهت موارد زیر عمل می‌کنند: (۱) اثبات یا رد تشخیص، (۲) پی‌گیری سیر بیماری، بویژه جهت مطرح کردن این که یک حملهٔ شعله‌وری در حال روی دادن یا آسیب اندام‌ها در حال ایجاد شدن است، و (۳) شناسایی اثرات نامطلوب درمان‌ها.

منجر می‌شود، سندرم ریهٔ چروکیده، و خونریزی درون آلوئولی؛ همهٔ اینها احتمالاً نیازمند درمان شدید و خشن سرکوبگر ایمنی و نیز درمان حمایتی هستند.

تظاهرات قلبی

پریکاردیت شایع‌ترین تظاهر قلبی است؛ این اختلال معمولاً به درمان ضدالتهابی پاسخ می‌دهد و به ندرت به تامپوناد منجر می‌شود. تظاهرات قلبی وخیم‌تر عبارت از میوکاردیت و آندوکاردیت فیبری لیمن - ساکس هستند. درگیری آندوکارد می‌تواند به نارسایی دریچه‌ای (بیش از همه در دریچه‌های میترال و آئورتی) یا رویدادهای آمبولیک منجر شود. ثابت نشده است که درمان با گلوکوکورتیکوئید یا سایر داروهای سرکوبگر ایمنی موجب بهبود میوکاردیت یا آندوکاردیت لوپوسی می‌شود، اما تجویز آزمایشی دوز بالای استروئیدها همراه با درمان حمایتی مناسب برای نارسایی قلبی، آریتمی یا رویدادهای آمبولیک رویهٔ سودمندی است. همان‌گونه که در بالا مورد بحث قرار گرفت، بیمارانی مبتلا به SLE در معرض خطر بیشتری از نظر انفارکتوس میوکارد قرار دارند (معمولاً به دلیل آترواسکلروز تسریع‌شده، که احتمالاً ناشی از حملهٔ ایمنی، التهاب مزمن و/یا آسیب اکسیداتیو مزمن به شریان‌ها است).

تظاهرات هماتولوژیک

شایع‌ترین تظاهر هماتولوژیک SLE کم‌خونی - معمولاً نرموکروم نرموسیتی - است، که نشانگر بیماری مزمن است. همولیز می‌تواند شروعی سریع داشته و شدید باشد، و نیازمند درمان با دوز بالای گلوکوکورتیکوئید است که در بیشتر بیماران مؤثر است. لکوپنی نیز شایع است و تقریباً همیشه از لنفوپنی - و نه گرانولوسیتوپنی - تشکیل شده است؛ این اختلال به ندرت زمینه‌ساز عفونت‌ها است و به خودی خود معمولاً نیازمند درمان نیست. ترومبوسیتوپنی می‌تواند یک مشکل عودکننده باشد. اگر تعداد پلاکت بیش از $4000/\mu\text{L}$ باشد و خونریزی غیرطبیعی وجود نداشته باشد، ممکن است درمان مورد نیاز نباشد. درمان با دوز بالای گلوکوکورتیکوئید (برای نمونه، 1mg/kg در روز پردنیزون یا معادل آن)، معمولاً برای چند اپیزود نخست ترومبوسیتوپنی شدید مؤثر است. ترومبوسیتوپنی یا کم‌خونی همولیتیک راجعه یا طولانی‌مدت، یا بیماری که نیازمند دوز به طور غیرقابل پذیرش بالایی از

جدول ۵- ۳۷۸ داروهای ویژه درمان SLE		داروهای ویژه درمان SLE	
دارو	نام دارو	نام دارو	اثرات نامطلوب وخیم یا شایع
NSAID ها، سالیسیلات ها (aspirin و ecotrin) ^a و آسپیرین St. Joseph ^a پذیرفته شده توسط FDA برای مصرف در (SLE)	معمولاً دوزهای نزدیک حد فوقانی	NSAID ها: مبرال بالا تر بروز مننژیت آسپتیک، افزایش آبریزش های کبدی، کاهش کارکرد کلیه، واسکولیت پوست	NSAID ها: مبرال بالا تر بروز مننژیت آسپتیک، افزایش آبریزش های کبدی، کاهش کارکرد کلیه، واسکولیت پوست
	دامنه توصیه شده مورد نیازند	متوترکسات، تیاریدا	کلی داروهای این رده، به ویژه مهارگرهای مختص COX-2، می توانند خطر سکته قلبی را افزایش دهند
گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی	با توان متوسط برای صورت، با توان متوسط تا بالا برای سایر مناطق	موردی شناخته شده است	سالیسیلات ها: اثر سخی بر گوش، وروز گوش هر دو: رویاندها و نشانه های گوارشی (GI)، واکنش های آلرژیک، درمانیت، گیجی (سیاهی رفتن چشم)، نارسایی کلیوی حاد، ادم، هپراتاسیون
	SPF دست کم ۱۵؛ بالاتر از ۳۰ ترجیح داده می شود	موردی شناخته شده است	آبروفی پوست، درمانیت تماسی، فولیکولیت، هیپوپگماتاسیون، عفونت
کرم های ضد آفتاب		موردی شناخته شده است	درمانیت تماسی
هیدروکسی کلروکین ^a	۲۰۰-۴۰۰ mg در روز	موردی شناخته شده است	آسیب شبکه، آگرانولوسیتوز، کم خونی (آپلاستیک، آنالکسی، کاردیومپاتی، گیجی (سیاهی رفتن چشم) میوئیتی، اثر سخی بر گوش، نوروپاتی محیطی، بیگماتاسیون پوست، حملات تنگی، ترومبوسیتونی، کیناکرین معمولاً موجب زرد رنگ شدن منتشر پوست می شود.
کیناکرین می تواند به آن اضافه یا جایگزین آن شود)	(۱۰۰ mg در روز)	نامشخص	آکته، بی نظمی های قاعدگی، سطح سرمی بالای تستوسترون
DHEA (جندروایی آندروسترون)	۲۰۰ mg در روز	acitretin	کم خونی، سرکوب مغز استخوان، لکونی، ترومبوسیتونی، سمیت کبدی، سمیت کلیوی، عفونت ها، سمیت عصبی، فیبروز ریوی، پیوومونیت، درمانیت شدید، حملات تنگی
متوترکسات (برای درمانیت، آرتريت)	۱۰-۲۰ mg یک بار در هفته از طریق خوراکی یا زیر پوستی، همراه با اسید فولیک؛ در صورتی که CrCl > 6-۱۰ mL در دقیقه باشد، دوز را کاهش دهید	سالیسیلات ها، سنی سلین ها، پرونیسید، سولفامیدها، تری متوپریم	

جدول ۳۷۸-۵

داروهای ویژه درمان SLE (ادامه)

اثرات نامطلوب و خیم یا شایع	تداخلات دارویی	دامنهٔ دوز	دارو
عفونت، عفونت VZV، هیپرتانسیون، هیپوگلیسمی، هیپوکالمی، اکنه، واکنش‌های آلرژیک، اضطراب، نقره‌وز استیک استخوان، تغییرات کوشنگونید CHF، شکستگی پوست، بیخوابی، بی‌نظمی‌های قاعدگی، نوسانات خلقی، استئوپوروز، پسوریازیس	آنتاگونیست‌های ACE/A2R، ضد آرتریتی‌های کلاس III سیکلوسپورین، NSAID ها و الیسلیات‌ها، فلوئیدازین ها، فنی‌توفین‌ها، کینولون‌ها، ریفامپین، ریسپریدون، تازیداریدها، سولفونامیدها، وارفارین	پرنیزون: پرنیزون/کل: ۰/۵-۱ mg/kg در روز سولفایزید: ۰/۷-۰/۳ mg/kg در روز یا یک روز در میان برای بیماری خفیفتر	گلوکوکوریکوئیدها، خوراکی ^a (بسیاری از محصولات خاص توسط FDA برای مصرف در SLE پذیرفته شده‌اند)
همانند گلوکوکوریکوئیدهای خوراکی (اگر مکرراً مورد استفاده قرار گیرد)؛ آنفیلکسی	همانند گلوکوکوریکوئیدهای خوراکی	برای بیماری شدید، ۱ گرم IV در روز به مدت ۳ روز	متیل پرنیزون/کل سدیم سولکسینات، IV (پذیرفته شده توسط FDA برای تفریت لوپوسی)
عفونت، عفونت VZV، سرکوب مغز استخوان، لکونی، کم‌خونی، ترومبوسیتونی، سیستیت خونریزی‌دهنده (با IV کمتر)، کارسینوم مثانه، موربزش، تهوع، اسهال، احساس کسالت، بدخیمی، نارسایی تخمدان و بیضه، نارسایی تخمدان احتمالاً در دوز پایین پدید نمی‌آید.	عفونت، عفونت VZV، سرکوب مغز استخوان، لکونی، کم‌خونی، ترومبوسیتونی، سیستیت خونریزی‌دهنده (با IV کمتر)، کارسینوم مثانه، موربزش، تهوع، اسهال، احساس کسالت، بدخیمی، نارسایی تخمدان و بیضه، نارسایی تخمدان احتمالاً در دوز پایین پدید نمی‌آید.	دوز پایین (برای سفیدپوستان از نژاد اروپای شمالی): ۵۰ mg هر دو هفته برای ۶ دوره، سپس درمان نگهدارنده با MMF یا AZA دوز بالا: ۷-۲۵ mg/kg هر ماه برای ۶ دوره؛ تجویز mesna* برحسب دوز را در نظر داشته باشید	سیکلوفسفامید IV ^b
عفونت، لکونی، کم‌خونی، ترومبوسیتونی، لنفوم، اختلالات لنفویرولفراتو، بدخیمی، موربزش، سرقه، اسهال، تب، تشنجه‌های گوارشی، سردرد، هیپرتانسیون، هیپرکالسمی، هیپوکالمی، بیخوابی، ایدم محیطی، افزایش آنزیم‌های کبدی، لرزش، راش.	عفونت، لکونی، کم‌خونی، ترومبوسیتونی، لنفوم، اختلالات لنفویرولفراتو، بدخیمی، موربزش، سرقه، اسهال، تب، تشنجه‌های گوارشی، سردرد، هیپرتانسیون، هیپرکالسمی، هیپوکالمی، بیخوابی، ایدم محیطی، افزایش آنزیم‌های کبدی، لرزش، راش.	۱/۵-۲ mg/kg در روز؛ در CrCl > ۲۵ mL/min دوز کاهش داده شود. MMF ۲-۳ g در روز از طریق خوراکی برای درمان اقلی، ۱-۲ گرم در روز برای درمان نگهدارنده؛ حداکثر ۱ گرم ۲ بار در روز اگر CrCl > ۲۵ mL در دقیقه باشد MPA ۱۰۸۰ mg-۳۶۰۰ mg دو بار در روز، اگر CrCl > ۲۵ mL در دقیقه باشد احتیاط کنید	خوراکی میکوفنولات موفیل (MMF) ^b یا اسید میکوفنولیک (MPA)

جدول ۵-۳۷۸ داروهای ویژه درمان SLE (ادامه)		دارو	
اثرات نامطلوب وخیم یا شایع	تداخلات دارویی	دسته دوز	آزاتیوپرین (AZA) ^b
عفونت، عفونت VZV، سرکوب مغز استخوان، لکونی، کم‌خونی، ترومبوسیتوپنی، پانکراتیت، سمیت کبدی، بدخیمی، مورفوز، تب، بیماری شبه آنفلوآنزا، نشانه‌های گوارشی	مسازگرهای ACE، آلوپورینول، سرکوبگرهای مغز استخوان، انترفرون‌ها، میکوفولات موفیل، ریتوکسی‌ماب، وارفارین، زینک‌دین	۲-۳mg/kg در روز از طریق خوراکی برای اثنا؛ ۱-۲mg/kg در روز به عنوان درمان نگهدارنده؛ در صورتی که CrCl کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد، تعداد دوز را کاهش دهید	
احتمال عفونت، واکنش نسبت به تزریق، آلرژی	IVIg	۴ و ۲۰ mg/kg در هفته ۱، ماهانه	بلموماب (belimumab)
عفونت (شامل PML)، واکنش نسبت به تزریق، سردرد، آریتمی، واکنش‌های آلرژیک	IVIg	۲۷۰mg/m ² هر هفته برای ۴ بار یا (۲ هر ۲ هفته برای ۲ بار)	ریتوکسی‌ماب (برای بیماران مقاوم به درمان‌های بالا)

a یعنی دارو جهت مصرف در SLE توسط اداره خواروبار و داروهای ایالات متحده پذیرفته شده است.

b یعنی دارو همراه با گلوکوکورتیکوئیدها در آزمایشات مربوط به کارایی دارو مورد استفاده قرار گرفته است.

اختصارات: AZA = گیرنده آزیو تانسین ۲، ACE = آزیو تبدیل‌کننده آزیو تانسین، CHF = نارسایی احتقانی قلب، CrCl = پاکسازی (کلیرانس) کراتینین، FDA = اداره خواروبار و دارو ایالات متحده، GI = گوارشی، IVIg = ایمونوگلوبولین داخل وریدی، NSAIDها = داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، PML = لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده، SLE = لوپوس اریتماتوی سیستمیک، SPF = فاکتور حفاظت در برابر آفتاب، VZV = ویروس واریسلا-زوستر.

* mesna دارویی است که جهت پیش‌گیری از اثر سمی داروهای ضدتوپلاسمی مانند سیکلوفسفامید بر مخاط مجاری ادراری تجویز می‌شود، و میزان تجویز شده با دوز و مدت زمان مصرف دارو متناسب است - مترجم.

آزمون‌های ویژه اتوانتی‌بادی‌ها (جدول ۱-۲۷۸ و ۲-۳۷۸)

از نظر تشخیصی، مهم‌ترین اتوانتی‌بادی‌هایی که باید شناسایی شوند ANA ها هستند، زیرا این آزمون در بیش از ۹۵٪ بیماران - معمولاً در زمان آغاز نشانه‌ها - مثبت است. تعدادی از بیماران در عرض ۱ سال از آغاز نشانه‌ها ANA به وجود می‌آورند؛ پس تکرار آزمون می‌تواند سودمند باشد. آزمون‌های ANA با استفاده از شیوه‌های ایمنوفلوئورسان بسیار قابل اعتمادتر از الیزا^۱ و/یا سنجش‌های دانه‌ای^۲ که از ویژگی کمتری برخوردارند، هستند. لوپوس ANA - منفی وجود دارد ولی در بزرگسالان نادر و معمولاً با سایر اتوانتی‌بادی‌ها (ضد Ro یا ضد DNA) همراه است. تیتراژ بالای آنتی‌بادی‌های IgG ضد DNA دورشته‌ای (dsDNA) (ولی نه ضد DNA تک‌رشته‌ای) برای SLE اختصاصی است. الیزا و واکنش‌های ایمنوفلوئورسان سرم با dsDNA در تازکدار *Crithidia lucilliae* از حدود ۶۰٪ حساسیت برای SLE برخوردارند. شناسایی anti-dsDNA ی پرتمايل در سنجش Farr به اندازه آزمون‌های بالا حساس نیست، ولی ممکن است با خطر نفريت همبستگی بهتری داشته باشد. تیتراژ anti-dsDNA با گذشت زمان تغییر می‌کنند. در برخی از بیماران، افزایش میزان anti-dsDNA، به خصوص در صورتی که با میزان کاهش‌یابنده اجزای C3 یا C4 کمپلمان همراه باشد، منادی یک حمله شعله‌وری (بویژه نفريت یا واسکولیت) است. آنتی‌بادی‌های ضد Sm نیز برای SLE اختصاصی هستند و به تشخیص کمک می‌کنند؛ آنتی‌بادی‌های ضد Sm معمولاً با فعالیت بیماری یا تظاهرات بالینی همبستگی ندارند. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید برای SLE اختصاصی نیستند، اما وجود آنها یکی از معیارهای طبقه‌بندی را فراهم می‌کند و بیمارانی را که در معرض خطر بیشتری برای تشکیل لخته وریدی یا شریانی، ترومبوسیتونی و سقط جنین هستند مشخص می‌کند. سه آزمون که به طور گسترده‌ای پذیرفته شده‌اند وجود دارند که آنتی‌بادی‌های گوناگون (آنتی‌کاردیولیپین، آنتی-β₂ گلیکوپروتئین و آنتی‌کواگولان لوپوسی) را اندازه‌گیری می‌کنند: الیزا (ELISA) برای آنتی‌کاردیولیپین و آنتی-β₂ - گلیکوپروتئین (که هر دو به صورت بین‌المللی استاندارد شده‌اند و از قابلیت تکرار^۳ خوبی برخوردار هستند) به کار

می‌رود؛ یک آزمون زمان پروترومبین^۴ فعال شده حساس مبتنی بر فسفولیپید، مانند آزمون سم رقیق افعی راسل^۵، برای تشخیص آنتی‌کواگولان لوپوسی استفاده می‌شود. هر چه تیتراژ آنتی‌کاردیولیپین از نوع IgG بالاتر باشد (< ۴۰ IU بالا محسوب می‌شود)، و هر چه تعداد آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید متفاوتی که تشخیص داده می‌شوند بیشتر باشد، خطر یک دوره بالینی لخته‌سازی بیشتر است. میزان‌های آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید می‌توانند با گذشت زمان در حد قابل توجهی تغییر کنند؛ اگر تظاهرات بالینی سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APS)^۶ پدیدار شوند، تکرار آزمون فوق موجه و بجا است (فصل ۳۷۹). مطرح کردن تشخیص APS در یک بیمار بر مبنای معیارهای بین‌المللی - با یا بدون SLE - مستلزم وجود یک یا چند دوره لخته‌سازی و/یا سقط جنین‌های مکرر به اضافه دست کم دو آزمون مثبت آنتی‌بادی ضد فسفولیپید به فاصله دست کم ۱۲ هفته است؛ اما، بسیاری از بیماران مبتلا به APS واجد این معیارهای دقیق و سخت‌گیرانه نیستند (که طوری طراحی شده‌اند که در مطالعات مربوطه بیماران در این مقوله تشخیصی جای بگیرند).

یک آزمون آنتی‌بادی دیگر که از ارزش پیش‌بینی‌کننده برخوردار است (و برای تشخیص مورد استفاده قرار نمی‌گیرد) anti-Ro/SS-A را شناسایی می‌کند، که بر افزایش خطر لوپوس نوزادی، سندرم سیکا و SCLE دلالت دارد. زنان واجد توان به دنیاآوری کودک و مبتلا به SLE باید برای آنتی‌بادی ضد فسفولیپید و anti-Ro مورد غربالگری قرار گیرند، زیرا هر دو آنتی‌بادی از قابلیت ایجاد آسیب جنینی برخوردارند.

آزمون‌های استاندارد برای تشخیص

آزمون‌های سرندی^۷ برای شمارش کامل خون، شمارش پلاکت و آنالیز ادرار می‌توانند ناهنجاری‌هایی را شناسایی کنند که در تشخیص نقش دارند و بر تصمیمات درمانی تأثیر می‌گذارند.

1- enzyme-linked immunosorbent assay

2- bead assays: سنجش‌های مهره‌ای

۳- تکرارپذیری، قابلیت انجام یا تولید مجدد

4- prothrombin time

5- dilute Russell venom viper test

6- antiphospholipid antibody syn.

7- screening tests

درمان لوپوس اریتماتوی سیستمیک

درمانی برای SLE وجود ندارد، و پسرقت‌های کامل پایدار نادرند. بنابراین، پزشک باید جهت بهبود حملات حاد شعله‌وری بیماری و سپس اتخاذ استراتژی‌های نگه‌دارنده که نشانه‌ها را در حدی قابل پذیرش سرکوب و از آسیب اندام‌ها پیشگیری می‌کنند، برنامه‌ریزی کند. معمولاً بیماران دچار برخی از اثرات نامطلوب داروها خواهند شد. گزینه‌های درمانی به موارد زیر بستگی دارند: (۱) این که آیا تظاهرات بیماری تهدید کننده زندگی هستند یا توان ایجاد آسیب در اندام‌ها را دارند یا خیر، که درمان‌های شدید و خشن را توجیه می‌کند؛ (۲) این که تظاهرات بیماری بالقوه برگشت‌پذیر هستند یا خیر؛ و (۳) تعیین بهترین رویکردها برای پیشگیری از عوارض بیماری و درمان‌های آن. درمان‌ها، دوزها و اثرات نامطلوب در جدول ۵-۳۷۸ فهرست شده‌اند.

درمان‌های محافظه‌کارانه برای ساماندهی بیماری تهدیدناکننده زندگی

در میان بیماران دارای خستگی، درد و اتوآنتی‌بادی‌های SLE، ولی بدون درگیری اندام‌های اصلی، درمان می‌تواند به سرکوب نشانه‌ها معطوف گردد. داروهای ضددرد و ضدالمالاریا سنگ بنای درمان هستند. NSAID ها داروهای ضددرد / ضدالتهابی سودمندی هستند (بویژه برای آرتریت / دردهای مفصلی). با این حال، دو موضوع مهم هم‌اکنون دلالت بر آن دارند که استفاده از NSAID ها باید با احتیاط صورت گیرد. نخست آن‌که بیماران مبتلا به SLE در مقایسه با جمعیت عمومی در معرض خطر بیشتری برای مننژیت آسپتیک ناشی از NSAID، افزایش ترانس آمینازهای سرم، افزایش فشارخون، و اختلال کارکرد کلیوی قرار دارند. دوم آن که تمام NSAID ها، به ویژه مهارگرهای اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲-، می‌توانند خطر سکته قلبی را افزایش دهند. استامینوفن برای مهار درد می‌تواند راهبردی مناسب باشد، اما در برخی از بیماران NSAID ها مؤثرتر هستند. خطرات نسبی NSAID ها در مقایسه با دوز پایین گلوکوکورتیکوئید مشخص نشده‌اند. داروهای ضد مالاریا (هیدروکسی کلروکین، کلروکین، و کیناکرین) اغلب درماتیت، آرتریت و خستگی را کاهش می‌دهند؛ یک مطالعه راندومیزه آینده‌نگر کنترل شده با

آزمون‌های ویژه پی‌گیری سیر بیماری

پی‌گیری آزمون‌هایی که وضعیت درگیری اندام‌هایی را نشان می‌دهند که ابتلای آنها در خلال حملات شعله‌وری SLE مشخص شده است، سودمند است. اینها می‌توانند شامل میزان هموگلوبین، شمارش پلاکت، آنالیز ادرار از نظر هماتوری و پروتئینوری، و سطح سرمی کراتینین یا آلومین باشند. شناسایی شاخص‌های دیگر فعالیت بیماری توجه زیادی را به خود جلب کرده است. شاخص‌های نامزد عبارتند از میزان آنتی‌بادی‌های ضد DNA و آنتی‌بادی‌های ضد C1q، اجزای مختلف کمپلمان (C3 بیش از همه در دسترس است)، فرآورده‌های کمپلمان فعال شده (شامل آنهایی که به گیرنده C4d بر روی اریتروسیت‌ها اتصال می‌یابند)، [رونند] بروز ژن^۱ القاذیر توسط IFN در سلول‌های خون محیطی، سطوح سرمی BLyS (محرک لنفوسیت B، که BAFF هم نامیده می‌شود) و سطوح ادراری میزان القاگر ضعیف شبه TNF آپوتوز (TWEAK)، لیپوکالین متصل به ژلاتیناز نوتروفیلی (NGAL)، یا پروتئین شماره ۱ کموتاکتیک منوسیت (MCP-1). هیچ‌کدام از اینها به عنوان شاخص‌های قابل اعتماد شعله‌وری بیماری یا پاسخ به مداخلات درمانی مورد پذیرش همگان قرار نگرفته‌اند. احتمال آن هست که یک پائل متشکل از چندین پروتئین برای پیش‌بینی هم حمله قریب‌الوقوع شعله‌وری [بیماری] و هم پاسخ به درمان‌های اخیراً تجویز شده، ابداع شود. فعلاً پزشک باید برای هر بیمار تعیین کند که آیا برخی از تغییرات خاص در آزمون‌های آزمایشگاهی، منادی شعله‌وری بیماری هستند یا خیر. اگر چنین باشد، تغییر درمان در پاسخ به این تغییرات قابل توصیه است (مشخص شده است که ۳۰ میلی‌گرم پردنیزون روزانه به مدت ۲ هفته از حملات شعله‌وری بیماری در بیماران با میزان فزاینده anti-DNA و میزان کاهش‌یابنده کمپلمان جلوگیری می‌کند). افزون بر این، با در نظر گرفتن افزایش شیوع آنرواسکلروز در SLE، پیروی از توصیه‌های «برنامه ملی آموزش کلسترول» برای انجام آزمون و درمان بیماری مقتضی است (شامل امتیازبندی SLE به عنوان یک عامل خطر ساز مستقل، مشابه دیابت قندی).

دارونما نشان داده است که قطع هیدروکسی کلروکین تعداد حملات شعله‌وری بیماری را افزایش می‌دهد؛ این دارو همچنین پیشرفت آسیب بافتی (شامل آسیب کلیوی) با گذشت زمان را کم می‌کند. به دلیل سمیت شبکه‌ای بالقوه، بیماران در حال دریافت داروهای ضد مالاریا باید دست کم هر سال مورد معاینه افتالمولوژیک قرار گیرند. یک مطالعه آینده‌نگر کنترل‌شده با دارونما دلالت بر آن دارد که تجویز دِیدروآپی‌آندروسترون می‌تواند فعالیت بیماری را کاهش دهد. اگر با وجود این اقدامات محافظه‌کارانه کیفیت زندگی به اندازه کافی مطلوب نباشد، ممکن است درمان با دوزهای پایین گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک مورد نیاز باشد. پزشک می‌تواند همچنین درمان با blinumab (ضد-BLys) را در این بیماران مدنظر قرار دهد، هرچند کارآزمایی‌های بالینی منتشرشده دلالت بر وجود بیماری‌دانه داشته‌اند که به درمان‌های حمایتی پاسخ نداده‌اند. درمانیت لوپوسی باید با پمادهای ضد آفتاب، داروهای ضد مالاریا، و/یا تاکرولیموس و، اگر شدید باشد یا به درمان پاسخ ندهد، با گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک با یا بدون mycophenolate mofetil درمان شود.

SLE تهدیدکننده زندگی: اشکال تکثیر نفريت لوپوسی

اخيراً از سوی "کالج روماتولوژی آمریکا" و "اتحادیه ضد روماتیسم اروپا" دستورالعمل‌هایی برای درمان نفريت لوپوسی منتشر شده‌اند (که در شکل ۲-۳۷۸ و جدول ۳۷۸-۵ آورده شده و مورد استناد قرار گرفته‌اند). سنگ بنای درمان برای هر تظاهر التهابی تهدیدکننده زندگی یا تهدیدکننده اندام در SLE گلوکوکورتیکوئید سیستمیک (1mg/kg - 5mg/kg) در روز از طریق خوراکی یا 500mg - 1000mg متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات از طریق درون وریدی روزانه برای ۳ روز و سپس 1mg/kg - 5mg/kg پردنیزون روزانه یا معادل آن) است. شواهد مبتنی بر آن که درمان با گلوکوکورتیکوئید نجات‌بخش زندگی است از مطالعات گذشته‌نگر مربوط به دوران پیش از دیالیز برمی‌آیند؛ میزان بقا در افراد مبتلا به DPGN که با دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدهای روزانه (60mg - 40mg پردنیزون روزانه برای ۴-۶ ماه) تحت درمان قرار گرفته‌اند، در مقایسه با دوزهای پایین‌تر بسیار بهتر است. هم‌اکنون دوزهای بالا

برای دوره‌های بسیار کوتاه‌تری توصیه می‌شوند؛ تجارب اخیر مداخلات [درمانی] برای SLE شدید، ۴-۶ هفته درمان با 1mg/kg - 5mg/kg پردنیزون روزانه یا معادل آن را به کار می‌گیرند. پس از آن، دوزهای مربوطه با بیشترین سرعتی که وضعیت بالینی اجازه می‌دهد پایین آورده می‌شوند (معمولاً تا حد یک دوز نگه‌دارنده که از ۵ تا 10mg میلی‌گرم پردنیزون یا معادل آن در روز متغیر است). بیشتر بیماران با سابقه یک دوره لوپوس شدید برای سالیان متمادی نیازمند درمان نگه‌دارنده با دوز پایین گلوکوکورتیکوئیدها هستند، که جهت پیش‌گیری از یا درمان حملات شعله‌وری بیماری می‌تواند افزایش داده شود. تلاش مکرر جهت کاهش تدریجی میزان مورد نیاز گلوکوکورتیکوئید توصیه می‌شود، زیرا عملاً همه افراد به اثرات نامطلوب خطیر دچار می‌شوند (جدول ۳۷۸-۵). مطالعات بالینی با کیفیت بالا در زمینه آغاز درمان برای SLE شدید و فعال با پالس درون وریدی دوز بالای گلوکوکورتیکوئید در دسترس نیستند. بیشتر مطالعات آینده‌نگر کنترل‌شده اخیر در نفريت لوپوسی نشان می‌دهند که آغاز درمان از راه تجویز دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها (500mg - 1000mg متیل پردنیزولون) روزانه برای ۳-۵ روز) از طریق درون وریدی انجام می‌شود. ملاحظات مربوط به ایمنی (بی‌خطر بودن) باید رویکرد فوق را معتدل سازند و از شدت آن بکاهند، مانند وجود حالاتی که به طور ناخواسته تحت تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها قرار می‌گیرند (عفونت، هیپرگلیسمی، فشار خون بالا، و استئوپوروز). داروهای سیتوتوکسیک/سرکوبگر ایمنی در کنار گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان SLE وخیم توصیه می‌شوند. تقریباً کلیه مطالعات آینده‌نگر کنترل‌شده در SLE که داروهای سیتوتوکسیک را در بر می‌گیرند، همراه با گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به نفريت لوپوسی به انجام رسیده‌اند. بنابراین، توصیه‌های زیر در درمان نفريت به کار می‌روند. سیکلوفسفامید (یک داروی آلکیل‌کننده) یا mycophenolate mofetil (یک مهارگر منوفسفات اینوزین و بنابراین ساخت پورین که نسبتاً مختص لنفوسیت است)، گزینه‌ای قابل پذیرش برای القای بهبود در بیماران به شدت بدحال است؛ آزاتیوپرین (یک آنالوگ پورین و آنتی‌متابولیت مختص چرخه^۱) می‌تواند مفید باشد ولی تأثیر آن بر پاسخ آهسته‌تر بوده و با شعله‌وری بیش‌تری مرتبط

است. در بیماری که بیوپسی کلیه در آنان نشانگر بیماری ISN درجه III یا IV است، درمان زودرس با آمیزه‌ای از گلوکوکورتیکوئید و سیکلوفسفامید پیشروی به سوی ESRD و مرگ را کُند می‌کند. بررسی‌های کوتاه‌مدت‌تر دربارهٔ گلوکوکورتیکوئیدها به اضافهٔ mycophenolate mofetil (کارآزمایی‌های راندومیزهٔ آینده‌نگر به مدت ۶ ماه با پیگیری ۳۶ ماهه) نشانگر آنند که این رژیم در ایجاد بهبودی شبیه سیکلوفسفامید است. تأثیرات نژاد مقایسهٔ این داروها را دشوار و بغرنج می‌کنند، زیرا درصد بالاتری از آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار (و سایر نژادهای غیرآسیایی، غیرسفیدپوست) به میکوفنولات در مقایسه با سیکلوفسفامید پاسخ می‌دهند، در حالی که همین درصد از سفیدپوستان و آسیایی‌ها به هر یک از دو دارو پاسخ می‌دهند. چنانچه مسمومیت را در نظر بگیریم، اسهال با میکوفنولات شایع‌تر است، در حالی که آمنوره، لکونی و تهوع با سیکلوفسفامید شایع‌ترند. نکتهٔ مهم آن است که نرخ عفونت‌های شدید و مرگ [با هر یک از این دو دارو] در متاآنالیزها یکسان است. دو رژیم متفاوت سیکلوفسفامید درون‌وریدی وجود دارد. در بیماران سفیدپوست از ریشه شمال اروپا، دوزهای کم سیکلوفسفامید (500 mg) هر ۲ هفته برای ۶ دوز کلی و به دنبال آن درمان نگه‌دارنده با آزاتیوپرین یا میکوفنولات) به اندازه دوزهای استاندارد بالاتر مؤثر بوده‌اند و سمیت کمتری دارند. پیگیری ۱۰ ساله تفاوتی را در میان گروه‌های دوز بالا و دوز کم مشاهده نکرده است (نرخ مرگ یا بروز ESRD در بیماران هر گروه ۹ تا ۲۰٪ است). بیشتر بیماران اروپایی سفیدپوست بودند، و مشخص نیست که این اطلاعات برای بیماران آمریکایی قابل تعمیم هستند یا خیر. سیکلوفسفامید با دوز بالا (500 تا 1000 mg/m^2) از سطح بدن ماهیانه به صورت درون‌وریدی برای ۶ ماه، و سپس آزاتیوپرین یا میکوفنولات به صورت نگه‌دارنده) رویکردی قابل قبول در بیماران مبتلا به نفریت شدید است (برای مثال، هلال‌های سلولی متعدد و/یا نکروز فیبرینوئید در بیوپسی کلیوی، یا گلومرولونفریت به سرعت پیش‌رونده). پاسخ به سیکلوفسفامید و میکوفنولات در فاصله ۳ تا ۱۶ هفته از درمان آغاز می‌شود، در حالی که پاسخ به گلوکوکورتیکوئید در عرض ۲۴ ساعت شروع می‌شود.

آنها از سیکلوفسفامید خطر کمتری دارند. در یک مطالعه که اخیراً در چند مرکز به انجام رسیده است، میکوفنولات در حفظ عملکرد کلیوی و طول عمر (بقا) در بیمارانی که به درمان القایی با سیکلوفسفامید یا میکوفنولات پاسخ داده‌اند، بر آزاتیوپرین برتری داشت. میزان بروز نارسایی تخمدان (یک عارضهٔ شایع درمان با دوز بالای سیکلوفسفامید که احتمالاً در دوز پایین آن دیده نمی‌شود) را می‌توان از طریق درمان با یک آگونیست هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (مثلاً، $3/75$ میلی‌گرم لوپرولید IM) پیش از هر دوز ماهانهٔ سیکلوفسفامید، کاهش داد. در بیمارانی که برای ماه‌های متعددی سطح سرمی کراتینین در آنها بالا است [مثلاً، $\leq 265\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($\geq 3\text{ mg/dL}$)] و نیز در بیوپسی کلیه امتیاز ازمان^۱ بیماری‌شان بالا است، احتمال پاسخ به هر یک از این درمان‌ها کم است. به طور کلی، بهتر است که در یک بیمار سیاه‌پوست^۲ یا هیسپانیک مبتلا به گلومرولونفریت تکثری درمان القایی به جای سیکلوفسفامید با میکوفنولات (۳-۲ گرم گرم روزانه) انجام شود، و چنانچه پس از ۳-۶ ماه شواهد قابل‌تشخیصی از پاسخ به درمان یافت نشوند تغییر دارو صورت گیرد. برای سفیدپوستان و آسیایی‌ها، درمان القایی چه با میکوفنولات و چه با سیکلوفسفامید قابل پذیرش است. هنگامی که مشخص است بیمار در حال بهبود است، سیکلوفسفامید را می‌توان قطع کرد. تعداد حملات شعله‌وری SLE به کمک درمان نگه‌دارنده با میکوفنولات (۲-۱/۵ گرم روزانه) یا آزاتیوپرین ($2-5\text{ mg/kg}$) روزانه) کاهش می‌یابد. سیکلوفسفامید و آزاتیوپرین هر دو بالقوه تراتوژن هستند؛ دست کم ۳ ماه پیش از اقدام به بارداری هر یک از این داروها باید قطع شوند. اگر لازم باشد برای کنترل SLE فعال در بیماران باردار می‌توان از آزاتیوپرین استفاده کرد. اگر قرار است آزاتیوپرین برای درمان القایی یا نگه‌دارنده به کار رود، بیماران را می‌توان از پیش از نظر کمبود هموزیگوت آنزیم TMPT (که برای متابولیزه کردن فرآوردهٔ ۶- مرکاپتوپورین آزاتیوپرین مورد نیاز است) مورد بررسی و غربالگری قرار داد، زیرا مبتلایان به این اختلال در معرض خطر بیشتری از نظر سرکوب مغز استخوان قرار دارند.

در تقریباً ۸۰٪ مبتلایان به نفریت لوپوسی که در حال دریافت سیکلوفسفامید یا میکوفنولات هستند، پس از ۲-۱

برای درمان نگه‌دارنده، میکوفنولات و آزاتیوپرین احتمالاً از کارایی و سمیت مشابهی برخوردارند، و هر دوی

1- chronicity: طولانی‌بودن

۲- آمریکایی آفریقایی‌تبار

سال پی‌گیری بهبود مطلوبی پدید می‌آید. با این حال، در دست کم ۵۰٪ این افراد در عرض ۵ سال بعد شعله‌وری نفريت روی می‌دهد، و درمان مجدد مورد نیاز است؛ این افراد بیشتر احتمال دارد که به سمت ESRD پیش بروند. نتایج طولانی‌مدت نفريت لوپوسی در اکثر مداخلات [درمانی] در سفیدپوستان بهتر از سیاه‌پوستان است. متوترکسات (یک آنتاگونیست اسید فولینیک) می‌تواند در درمان آرتریت و درمانیت (ولی احتمالاً نه در نفريت یا سایر اختلالات تهدیدگر زندگی) نقش داشته باشد. مطالعات کنترل‌شده کوچک (در آسیا) دربارهٔ لفلونومید (یک آنتاگونیست پیریمیدین نسبتاً مختص لنفوسیت، که برای استفاده در آرتریت روماتوئید مجوز دریافت کرده است) نشان داده‌اند که این دارو می‌تواند فعالیت بیماری را در برخی از بیماران مبتلا به SLE سرکوب کند. سیکلوسپورین و تاکرولیموس (که تولید IL-2 و کارکردهای لنفوسیت T را مهار می‌کنند)، در کارآزمایی‌های آینده‌نگر کنترل‌شده در SLE در ایالات متحده مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند، ولی مطالعات متعددی در آسیا نشان داده‌اند که این داروها در نفريت لوپوسی مؤثر هستند. از آنجا که این داروها از سمیت بالقوهٔ کلیوی برخوردارند ولی تأثیر سمی آنها بر مغز استخوان اندک است، مؤلف در بیماران مبتلا به سیتوینی‌های مقاوم به استروئید در SLE یا در بیماران مقاوم به استروئید که بر اثر داروهای سیتوتوکسیک استاندارد به سرکوب مغز استخوان مبتلا شده‌اند، از آنها فقط برای یک دورهٔ چندماهه استفاده می‌کند. استفاده از فرآورده‌های بیولوژیک که در SLE فعال علیه سلول‌های B عمل می‌کنند، تحت بررسی شدید قرار دارد. استفاده از anti-CD20 (rituximab)، به ویژه در آن دسته از مبتلایان به SLE که به درمان‌های ترکیبی استانداردتر مورد اشاره در بالا مقاومند، مورد اختلاف نظر است. مطالعات باز مختلفی تأثیر این دارو را در اکثر این بیماران نشان داده‌اند (برای هم نفريت و هم لوپوس خارج کلیوی). با این حال، مطالعات راندومیزه آینده‌نگر کنترل‌شده با دارونما که اخیراً انجام شده‌اند (یکی برای SLE کلیوی و دیگری برای SLE غیرکلیوی)، تفاوتی میان anti-CD20 و دارونما هنگامی که به درمان‌های ترکیبی استاندارد افزوده می‌شوند، نشان ندادند. برعکس، مطالعات اخیر دربارهٔ درمان استاندارد به اضافهٔ belimumab [anti-BlyS]، که به BlyS/BAFF محلول اتصال می‌یابد؛ مادهٔ اخیر برای بلوغ سلول‌های B ابتدایی

(تازه‌کار) و حدواسط و تبدیل آنها به سلول‌های پلاسمایی و سلول‌های B حافظه‌ای لازم است] نشان دادند که این دارو موجب بهبود در ۵۱٪ بیماران مبتلا به SLE در مقابل ۳۶٪ بیمارانی می‌شود که از دارونما^۱ استفاده کرده‌اند. ادارهٔ خواروبار و دارو (FDA) در ایالات متحده belimumab را برای درمان SLE سرم - مثبت^۲ که به درمان‌های استاندارد پاسخ نمی‌دهد تأیید کرده است؛ این دارو در نفريت فعال یا لوپوس دستگاه عصبی مرکزی مورد بررسی قرار نگرفته است. آنالیزهای استدلالی^۳ نشان داده‌اند که بیمارانی مبتلا به SLE که با احتمال بالا به belimumab پاسخ می‌دهند، واجد فعالیت بالینی نسبتاً شدید (نمره اندکس فعالیت بیماری در لوپوس اریتماتوی سیستمیک^۴ [SLEDAI] ≤ 10)، [آنتی‌بادی] ضد DNA، و میزان پایین کمپلمان سرم هستند. SLEDAI به طور گسترده‌ای برای اندازه‌گیری فعالیت بیماری SLE مورد استفاده قرار می‌گیرد و نمره < 3 نمایانگر بیماری فعال بالینی است. در حال حاضر، اضافه کردن belimumab به روش درمانی SLE مفید است، و مشخص است که برخی از بیماران از آن سود می‌برند. با این حال، نقش این دارو در [درمان] نفريت لوپوسی هنوز به خوبی مشخص نیست.

وضعیت‌های خاص در SLE که ممکن است به درمان‌های اضافی یا متفاوت نیاز داشته باشند

نفريت لوپوسی هلالی^۵ وجود هلال‌های سلولی یا فیبروزی در گlomerول‌ها همراه با گلومرولونفريت تکثیری دلالت بر پیش‌آگهی بدتری در مقایسه با بیماران فاقد این تظاهرات دارد. دربارهٔ کارایی سیکلوفسفامید، میکوفنولات، سیکلوسپورین یا تاکرولیموس در این موارد، مطالعات کنترل‌شدهٔ وسیع آینده‌نگری که در کشورهای متعدد به انجام رسیده باشند، وجود ندارند. هم‌اکنون توصیهٔ بیشتر دست‌اندرکاران آن است که سیکلوفسفامید با دوز بالا به عنوان درمان القایی انتخابی (به اضافهٔ گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا) به کار رود. یک مطالعهٔ آینده‌نگر در چین نشانگر برتری میکوفنولات بر سیکلوفسفامید بوده است.

1- placebo

2- seropositive: واجد شاخص‌های سرولوژیک بیماری

۳- مبتنی بر رابطه علت و معلول

4- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

5- crescentic l. n.

مزایای آن بیشتر هستند). بنابراین، SLE فعال در زنان آستن باید با هیدروکسی کلروکین و در صورت ضرورت با پردنیزون / پردنیزولون با پایین‌ترین دوزهای مؤثر برای کوتاه‌ترین زمان مورد نیاز مهار شود. اگر این درمان‌ها فعالیت بیماری را سرکوب نکنند، آزاتیوپرین می‌تواند اضافه شود. اثرات نامطلوب قرارگیری در معرض گلوکوکورتیکوئید (عمدتاً بتامتازون) در زمان پیش از تولد بر روی فرزندان می‌توانند شامل وزن پایین هنگام تولد، ناهنجاری‌های تکاملی در CNS، و تمایل به سندرم متابولیک بزرگسالان باشند. احتمال دارد که هر یک از این داروهای گلوکوکورتیکوئیدی یا سرکوبگر ایمنی وارد شیر مادر شوند (دست کم به میزان اندک)؛ در صورت نیاز به درمان SLE، بیماران نباید نوزاد را با شیر خویش تغذیه کنند. مطالعات آینده‌نگر کنترل‌شده نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به SLE که دارای آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (در دست کم دو بار بررسی) و سقط‌جنین‌های قبلی هستند، درمان با هپارین (معمولاً با وزن مولکولی پایین) به اضافه دوز پایین آسپیرین نسبت به تولد زنده را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد؛ با این حال، یک مطالعه آینده‌نگر اخیر نشان داد که عوارض جنینی در زنانی که آسپیرین می‌گیرند در مقایسه با آنانی که آسپیرین به اضافه هپارین با وزن مولکولی پایین می‌گیرند، تفاوتی ندارند. یک مشکل بالقوه دیگر برای جنین وجود آنتی‌بادی‌های ضد Ro، گاه همراه با لوپوس نوزادی (متشکل از راش و وقفه^۱ قلبی مادرزادی یا با بدون کاردیومیوپاتی) است. تظاهرات قلبی می‌توانند تهدیدکننده زندگی باشند؛ بنابراین، وجود anti-Ro مستلزم پایش^۲ دقیق و هوشیارانه میزان ضربان قلب جنین همراه با مداخله فوری (در صورت امکان زایمان) در صورت پیدایش زجر^۳ است. شواهد اخیر نشان می‌دهند که درمان با هیدروکسی کلروکین در یک مادر آنتی - Ro - مثبت که شیرخوارش به وقفه قلبی مادرزادی مبتلا شده است، به میزان چشمگیری خطر ابتلای جنین‌های بعدی به وقفه قلبی را کاهش می‌دهد. شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که درمان با دگزامتازون در مادری که در جنین‌اش در رحم وقفه قلبی درجه یک یا دو تشخیص داده شده است، در برخی از موارد مانع پیشرفت وقفه قلبی می‌شود. زنان مبتلا به SLE معمولاً بدون حملات شعله‌وری آبهستنی را پشت‌سر

نفريت لوپوسی غشایی^۱ بیشتر بیماران مبتلا به SLE همراه با نفريت غشایی (INS-V) تغییرات تکثیری (پرولیفراتیو) نیز دارند و باید برای بیماری تکثیری تحت درمان قرار گیرند؛ اما، برخی از آنان فقط تغییرات غشایی دارند. درمان این گروه با دقت و شفافیت کمتری مشخص شده است؛ برخی از منابع سرکوب ایمنی را مگر در مواردی که پروتئینوری در محدوده نفروتیک باشد، توصیه نمی‌کنند (اگرچه درمان با مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین یا مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II توصیه می‌شود). در این بیماران، مطالعات کنترل‌شده آینده‌نگر اخیر دلالت بر آن دارند که گلوکوکورتیکوئیدها به صورت یک روز در میان به اضافه سیکلوفسفامید یا میکوفنولات یا سیکلوسپورین، همگی در بیشتر بیماران در کاهش پروتئینوری مؤثرند؛ این که آیا این داروها کارکرد کلیوی را در درازمدت حفظ می‌کنند یا خیر، بیشتر مورد اختلاف نظر است.

آبهستنی و لوپوس میزان‌های باروری در مردان و زنان مبتلا به SLE احتمالاً طبیعی هستند. با این حال، میزان سقط جنین در زنان مبتلا به SLE افزایش می‌یابد (تقریباً ۳-۳۰ برابر). میزان مرگ جنین در مادران با میزان بالای فعالیت بیماری، آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید و / یا نفريت فعال بالاتر است. با تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک می‌توان به سرکوب فعالیت بیماری دست یافت. آنزیم جفتی β /۱- دهیدروژناز ۲ گلوکوکورتیکوئیدها را از فعالیت می‌اندازد؛ این آنزیم در غیرفعال کردن پردنیزون و پردنیزولون بیش از گلوکوکورتیکوئیدهای فلوئورینه دگزامتازون و بتامتازون مؤثر است. گلوکوکورتیکوئیدها توسط FDA در فهرست داروهای گروه A در آبهستنی قرار گرفته‌اند (یعنی داروهایی که شواهدی مبنی بر تراتوژن بودن آنها در مطالعات انسانی وجود ندارند)؛ سیکلوسپورین، تاکرولیموس، و rituximab در فهرست گروه C آبهستنی قرار گرفته‌اند (ممکن است در جانوران تراتوژن باشند، اما در مورد انسان شواهد خوبی در این زمینه وجود ندارند)؛ آزاتیوپرین، هیدروکسی کلروکین، mycophenolate mofetil و سیکلوفسفامید در گروه D قرار دارند (شواهدی مبنی بر تراتوژن بودن آنها در انسان وجود دارند، اما مزایای آنها ممکن است از خطرات‌شان در برخی از موقعیت‌های خاص بیشتر باشند)؛ و متوترکسات در گروه X قرار دارد (خطرات دارو از

1- membranous l. n.

2- block

۳- زیر نظر گیری

4- distress

می‌گذارند. با این حال، نسبت اندکی از آنان به حملات شعله‌وری شدید مبتلا می‌شوند که نیازمند درمان شدید و خشن با گلوکوکورتیکوئید یا زایمان زودرس هستند. در زنان مبتلا به نفريت فعال یا آسیب برگشت‌ناپذیر اندام در کلیه‌ها، مغز یا قلب، میزان پی‌آمدهای نامطلوب مادری بیشتر است.

لوپوس و سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APS)

بیماران مبتلا به SLE که لخته وریدی یا شریانی و / یا سقط جنین‌های مکرر و دست کم دو آزمون مثبت برای آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید دارند، به APS مبتلا هستند و باید با مصرف درازمدت داروهای ضد انعقاد تحت درمان قرار گیرند (فصل ۳۷۹). توصیه می‌شود که رساندن INR^۱ (نسبت نرمالیزه بین‌المللی) به ۲-۳/۵ برای بیماران با یک دوره تشکیل لخته وریدی هدف قرار گیرد؛ رساندن INR به ۳-۳/۵ در بیماران با لخته‌های مکرر یا لخته شریانی، به‌ویژه در دستگاه عصبی مرکزی، توصیه می‌شود. این توصیه‌ها براساس مطالعات هم‌گذشته‌نگر و هم‌آینده‌نگر بر روی رویدادهای لخته‌سازی پس از درمان و اثرات ناخواسته درمان ضد انعقاد قرار دارند.

بحران ترومبوزی میکروواسکولار (پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، سندرم همولیتیک -اورمیک)

این سندرم متشکل از همولیز، ترومبوسیتوپنی و ترومبوز میکروواسکولار^۲ در کلیه‌ها، مغز و سایر بافت‌ها با میزان بالایی از مرگ و میر همراه است و بیش از همه در افراد جوان مبتلا به نفريت لوپوسی روی می‌دهد. سودمندترین آزمون‌های آزمایشگاهی شناسایی شیتوسیت‌ها در گستره‌های خون محیطی، افزایش سطح سرمی لاکتات دهیدروژناز، و وجود آنتی‌بادی‌های ضد ADAMS13 هستند. تعویض پلاسما یا پلاسمافریز گسترده معمولاً نجات‌بخش است؛ بیشتر دست‌اندرکاران درمان همزمان با گلوکوکورتیکوئید را توصیه می‌کنند. شواهدی مبنی بر آن وجود ندارند که داروهای سیتوتوکسیک مؤثر هستند.

درماتیت لوپوسی

بیماران مبتلا به هر شکلی از درماتیت لوپوسی باید میزان قرارگیری در معرض پرتو فرابنفش را به حداقل برسانند و از پوشش (لباس) مناسب و

کرم‌های ضد آفتاب با فاکتور حفاظت در برابر آفتاب دست کم ۳۰ استفاده کنند. گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی و داروهای ضد مالاریا (مانند هیدروکسی‌کلروکین) در کاهش شدت ضایعه در بیشتر بیماران مؤثر و نسبتاً بی‌خطر هستند. درمان سیستمیک با اسید ریتینوئیک راهبرد سودمندی در بیماری است که با گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی و داروهای ضد مالاریا بهبود کافی پیدا نکرده‌اند؛ اثرات نامطلوب بالقوه شدید هستند (بوژه ناهنجاری‌های جنینی)، و برای مصرف آن در ایالات متحده به گزارشات (بررسی‌های) دقیق و سخت‌گیرانه‌ای نیاز است. درماتیت‌های گسترده، خارش‌دار، تاول‌دار^۳ یا زخم‌گین^۴ پس از تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک معمولاً به سرعت بهبود می‌یابند؛ کاهش (تدریجی) میزان مصرف دارو می‌تواند با شعله‌وری ضایعات همراه باشد، که بدین ترتیب مصرف یک داروی دیگر مانند هیدروکسی‌کلروکین، ریتینوئیدها یا داروهای سیتوتوکسیک مانند متوترکسات، آزاتیوپرین یا میکوفنولات الزام می‌یابد. در درماتیت لوپوسی مقاوم به درمان گزارشاتی مبنی بر موفقیت با تاکرولیموس موضعی (به دلیل افزایش احتمالی خطر بدخیمی‌ها باید احتیاط پیشه کرد) یا تالیدومید یا داپسون سیستمیک وجود دارند (خطر شدید دفرمیتی‌های جنینی ناشی از تالیدومید کسب اجازه از متصدی^۵ دارو و نظارت از سوی او را الزامی می‌سازد).

درمان‌های پیش‌گیرانه

پیش‌گیری از عوارض SLE و درمان آن شامل انجام واکسیناسیون‌های مناسب (تجویز واکسن‌های آنفلوآنزا و پنوموکوک در بیماران مبتلا به SLE مورد بررسی قرار گرفته است؛ میزان‌های شعله‌وری بیماری همانند آنانی هستند که دارونما دریافت می‌کنند) و سرکوب عفونت‌های مکرر جهاز ادراری است. عموماً توصیه می‌شود که واکسیناسیون با ویروس‌های زنده ضعیف‌شده در بیماران با ایمنی سرکوب‌شده صورت نگیرد. در بیشتر بیماران که احتمالاً نیازمند درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید هستند و / یا سایر عوامل مستعدکننده در آنان وجود دارند، راهبردهای پیش‌گیری از استئوپوروز باید آغاز شوند. با استفاده از بیسفسونات‌ها یا دینوسوماب

1- international normalized ratio

۲- ترومبوز ریزرگی: ترومبوز در رگهای ریز

3- bullous

4- ulcerative

۵- کاربرد داز، تهیه‌کننده

آمریکایی‌های هیسپانیک از نژاد پورتوریکویی چنین نیستند. اهمیت نسبی آمیزه‌های ژنی و تفاوت‌های محیطی که تفاوت‌های نژادی را پدید می‌آورند، مشخص نیست. در بیشتر گروه‌های تحت بررسی، پیش‌آگهی نامطلوب (تقریباً ۵۰٪ مرگ‌ومیر در عرض ۱۰ سال) با موارد زیر (در زمان تشخیص) همراه است: بالا بودن سطح سرمی کراتینین [$124 \mu\text{mol/L}$ ($< 1.4 \text{ mg/dL}$)، فشار خون بالا، سندرم نفروتیک (دفع پروتئین در ادرار 24 ساعته $> 2.6 \text{ g}$)، کم‌خونی [هموگلوبین $< 12.4 \text{ g/dL}$ ($< 12.4 \text{ g/dL}$)، هیپوآلبومینمی، هیپوکمپلمانمی^۲، آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، جنسیت مذکر، نژاد (آمریکایی آفریقایی‌تبار، هیسپانیک از نژاد mestizo)، و سطح اجتماعی - اقتصادی پایین. مربوط به پی‌آمدهای بیماری در مبتلایان به SLE که تحت پیوند کلیه قرار گرفته‌اند، نشانگر نتایج متفاوتی هستند: در برخی از گروه‌های تحت بررسی میزان وازنش پیوند نسبت به بیماران مبتلا به سایر علل ESRD دو برابر است، درحالی که در سایر گروه‌ها از این نظر تفاوتی یافت نمی‌شود. میزان کلی بقای بیمار در همان حدود است (۸۵٪ در ۲ سال). نفريت لوپوسی در تقریباً ۱۰٪ کلیه‌های پیوندی روی می‌دهد. ناتوانی در بیماران مبتلا به SLE شایع است که عمدتاً ناشی از خستگی مزمن، آرتریت، و درد، و نیز بیماری کلیوی است. ۲۵٪ بیماران ممکن است پسرقت‌هایی را تجربه کنند (گاه برای چند سال)، اما این پسرقت‌ها به ندرت دائمی هستند. فعالیت سیستمیک بیماری، نارسایی کلیوی و عفونت‌ها در رأس علل مرگ در دهه نخست بیماری قرار دارند؛ بعداً، رویدادهای ترومبوآمبولیک به علل به طور فزاینده شایع مرگ و میر تبدیل می‌شوند.

لوپوس ناشی از دارو

این بیماری سندرمی با ANA مثبت همراه با نشانه‌هایی مانند تب، احساس کسالت، آرتریت یا دردهای مفصلی / دردهای عضلانی شدید، سرویت، و / یا راش است. این سندرم در خلال درمان با برخی از داروها و فرآورده‌های بیولوژیک خاص پدیدار می‌شود، عمدتاً در سفیدپوستان دیده می‌شود، نسبت به SLE تمایل کمتری به مبتلا کردن زنان

۱- دوره آسیانایی یا پرتغالی (به ویژه اگر یکی از والدین از نژاد سرخپوست آمریکایی باشد)، دوره اروپایی و سرخپوست - مترجم.

(denosumab) می‌توان از استئوپوروز ناشی از استروئید در زنان یائسه پیش‌گیری کرد. بی‌خطر بودن استفاده درازمدت از این راهبردها در زنان یائسه کاملاً مسجل نشده است. کنترل هیپرتانسیون (افزایش فشار خون) و راهبردهای پیش‌گیرانه مناسب برای آترواسکلروز - شامل تحت نظرگیری و درمان دیس‌لیپیدی‌ها، و درمان هیپرگلیسمی و چاقی - توصیه می‌شوند.

درمان‌های تجربی

درباره درمان‌های تجربی بسیار هدفمند در SLE، بررسی‌هایی در حال انجامند. این بررسی‌ها موارد زیر را هدف قرار می‌دهند: (۱) لنفوسیت‌های B فعال شده از طریق آنتی-CD22 یا TACI-Ig؛ (۲) مهار IFN- α ؛ (۳) مهار فعال‌شدگی همزمان سیگنال دوم سلول‌های B/T از طریق CTLA-Ig؛ (۴) مهار فعال‌شدگی ایمنی ذاتی از طریق TLR7 یا TLR7؛ (۵) تحریک سلول‌های T تنظیم‌گر با پپتیدهای حاصل از ایمونوگلوبولین‌ها یا اتوآنتی‌ژن‌ها؛ (۶) سرکوب سلول‌های T و B و منوسیت/ماکروفاژها با laquinimod؛ و (۷) مهار فعال‌شدگی لنفوسیت از طریق وقفه Jak/Stat. در برخی از مطالعات سرکوب غیرهدفمند (هدایت‌نشده) شدید ایمنی با دوز بالای سیکلوفسفامید به اضافه راهبردهای ضد سلول T به کار رفته‌اند، و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز اتولوگ جهت درمان SLE شدید و مقاوم به درمان نجات‌بخش بوده است. یک گزارش در ایالات متحده میزان مرگ‌ومیر را در عرض ۵ سال ۱۵٪ برآورد کرده و در ۵۰٪ موارد پسرقت مداوم و دائمی بیماری را نشان داده است. امید است که در ویراست بعدی این کتاب، براساس برخی از این راهبردها، رویکردهای درمانی مؤثرتر و با سمیت کمتری برای SLE توصیه شوند.

پی‌آمدها، پیش‌آگهی، و بقای بیمار

در بیماران مبتلا به SLE در ایالات متحده، کانادا، اروپا و چین میزان بقای ۵ ساله تقریباً ۹۵٪، ۱۰ ساله ۹۰٪، و ۲۰ ساله ۷۸٪ است. در ایالات متحده، آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار و آمریکایی‌های هیسپانیک از نژاد mestizo^۱ پیش‌آگهی بدتری از سفیدپوستان دارند، در حالی که نژاد آفریقایی در آفریقا و



دارد، به ندرت کلیه‌ها یا مغز را مبتلا می‌کند، به ندرت با anti-dsDNA همراه است، به فراوانی با آنتی‌بادی‌های ضد هیستون‌ها همراه است، و معمولاً با گذشت چندین هفته پس از قطع داروی آسیب‌رسان برطرف می‌شود. فهرست موادی که می‌توانند موجب بیماری شبه لوپوس شوند بلند است. داروهای ضد آریتمی پروکائین‌آمید، دی‌زوپیرامید و پروپافنون؛ داروی ضد هیپرتانسیون هیدرالازین؛ چندین مهارگر آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و بتابلوکرها؛ داروی ضد تیروئید پروپیل تیواوراسیل؛ داروهای ضد جنون کلرپرومازین و لیتيوم؛ داروهای ضد تشنج کاربامازپین و فنی‌توئین؛ آنتی‌بیوتیک‌های ایزونیاژید، مینوسیکلین، و نیتروفورانتوئین (ماکرودانترین)؛ داروی ضد روماتیسمی سولفاسالازین؛ دیورتیک هیدروکلروتیازید؛ داروهای ضد هیپرلیپیدمی لوواستاتین و سیم‌واستاتین؛ و IFN و مهارگرهای TNF در میان شایع‌ترین این مواد قرار دارند. ANA معمولاً پیش از نشانه‌های بیماری پدیدار می‌شود؛ با این حال، بسیاری از داروهایی که در بالا ذکر شدند موجب پیدایش ANA در بیمارانی می‌شوند که هرگز نشانه‌های لوپوس ناشی از دارو را پیدا نمی‌کنند. انجام آزمون برای ANA در نخستین فرصتی که نشانه‌های مربوطه خود را نشان می‌دهند و استفاده از نتایج آزمون برای کمک در اتخاذ تصمیم جهت قطع داروی مورد ظن، به‌صلاح و مقتضی است.

کیلودالتونی به نام β_2 گلیکوپروتئین I (β_2 GPI) و پروترومبین، عمل می‌کنند. غلظت پلاسمایی β_2 GPI ۲۰۰-۵۰۰ $\mu\text{g/mL}$ است. β_2 GPI متشکل از ۳۲۶ آمینواسید است که در ۵ حوزه (I تا V) قرار گرفته‌اند. حوزه V یک وصله با بار مثبت می‌سازد که برای تعامل با PL با بار منفی مناسب است. در پلاسما، β_2 GPI از یک ساختار^۳ حلقوی برخوردار است که در آن حوزه V به اپی‌توپ‌های سلول B موجود در حوزه I اتصال می‌یابد و آنها را پنهان می‌کند. گروه دیگری از آنتی‌بادی‌ها به نام ضد انعقاد لوپوسی (LA)^۴ زمان‌های انعقاد را در لوله آزمایش افزایش می‌دهند؛ این افزایش با اضافه کردن پلاسمای طبیعی به دستگاه آزمایش اصلاح نمی‌شود (جدول ۱-۳۷۹). بیمارانی مبتلا به APS غالباً دارای آنتی‌بادی‌هایی هستند که کمپلکس‌های PL/کلسترول را در ترومبواپالیدوم تشخیص می‌دهند؛ اینها به عنوان آزمون‌های سرولوژیک مثبت کاذب بیولوژیک برای سیفیلیس (BFP-STs)^۵ و آزمون‌های VDRL^۶ به شمار می‌روند. APS می‌تواند به تنهایی (اولیه) یا همراه با هر یک از بیماری‌های خودایمن دیگر روی دهد (ثانویه). APS فاجعه‌بار (CAPS)^۷ به صورت یک بیماری ترومبواپولیک به‌سرعت پیش‌رونده تعریف می‌شود که همزمان دست‌کم سه اندام، دستگاه یا بافت را مبتلا می‌کند و به نقایص کارکردی مربوطه می‌انجامد.

پیدایشولوژی

آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پلاسمایی اتصال‌یابنده به فسفولیپید (aPL)^۸ در ۵-۱٪ جمعیت عمومی یافت می‌شوند. میزان شیوع (فراوانی) آنها با سن افزایش می‌یابد؛ با این حال، مشخص نیست که آیا آنها موجب رویدادهای ترومبوزی در افراد مسن می‌شوند یا خیر. یک‌سوم بیمارانی مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) (فصل ۳۷۸)

سندرم [آنتی‌بادی]

ضد فسفولیپید ۳۷۹

Haralampos M. Moutsopoulos,

Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos

تعریف

سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید (APS) یک ترومبوفیلی^۱ اکسابی با میانجی‌گری اتوآنتی‌بادی است که با ترومبوزهای راجعه^۲ شریانی یا وریدی و/یا ناخوشی^۳ آبستنی^۴ مشخص می‌شود. اتوآنتی‌بادی‌های اصلی موجود در سرم بیمار، بر علیه پروتئین‌های پلاسمایی اتصال‌یابنده به فسفولیپید (PL)، عمدتاً بر علیه یک آپولیپوپروتئین پلاسمایی^{۴۳}

۱- لخته‌خیزی، تمایل به لخته‌سازی

2- pregnancy morbidity

۳- شکل فضایی

4- lupus anticoagulant

5- Biologic False-Positive Serologic Tests for Syphilis

6- Venereal Disease Research Laboratory: آزمایشگاه پژوهشی بیماری‌های آمیزشی

7- catastrophic APS

۸ - anti-PL: ضد فسفولیپید

طبقه‌بندی و نامگذاری آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید

جدول ۱-۳۷۹

نام	روش سنجش جهت تشخیص	توضیحات
آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولپین (aCL)	ELISA که از کاردیولپین (CL) که یک فسفولیپید با بار منفی است، به عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌کند.	aCL حاصل از بیمار مبتلا به APS، β_2 GPI موجود در سرم انسانی و نیز سرم گاوی را تشخیص می‌دهد، که برای یوشاندن پیوسته‌های غیراختصاصی روی صفحه ELISA به کار می‌رود. CL صرفاً β_2 GPI را در غلظت بالا روی سطح پلی‌استیرن تثبیت می‌کند.
آنتی‌بادی‌های ضد β_2 GPI (anti- β_2 GPI)	ELISA که از β_2 GPI خالص شده براساس تمایل (affinity) یا نو ترکیب در غیاب PL به عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌کند.	آنتی‌بادی‌ها β_2 GPI را که در غیاب CL به یک سطح پلی‌استیرن اکسیده متصل شده است، تشخیص می‌دهند؛ در این محل آنم‌های اکسیزن در قطعه‌های C=O یا C-O توسط نایش ۲ جای داده و وارد شده‌اند.
ضد انعقاد لوبوسی (LA)	زمان ترومبولاستین ناقص فعال شده (aPTT) زمان انعقاد کاتولین (KCT) آزمون سم رقیق شده افی راسل (DRVVT)	آنتی‌بادی‌ها β_2 GPI یا پروترومین را تشخیص می‌دهند و aPTT را طولانی می‌کنند، که دلالت بر آن دارد که آنها روند تولید ترومبین را پروترومین را مختل می‌کنند. طولانی شدن زمان‌های انعقاد یک پدیده آزمایشگاهی (in vitro) است، و LA موجب ایجاد ترومبوز در بدن موجود زنده (in vivo) می‌شود.

اختصارات: APL، سندرم ضد فسفولیپید؛ β_2 GPI، گلیکوپروتئین ۱؛ PL، فسفولیپید.

چه از راه تشکیل دimer از طریق برهم‌کنش با گیرنده سطحی سلول اندوتلیال به نام annexin 2/TLR4، گیرنده‌های پلاکتی تحت عنوان گیرنده 2 آپولیوپروتئین E (apoER2') و/یا گیرنده GPIb/IX/V، و/یا فاکتور کموکلین پلاکتی 4 (PF4)؛ یا (2) اختلال مکانیسم‌های دفاعی، مانند کاهش تولید نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال. چسبندگی β_2 GPI به apoER2'، گیرنده GPIb/IX/V، و/یا PF4، سلول‌های اندوتلیال، پلاکت‌ها و منوسیت‌ها را فعال می‌کند. این فرایند مسیرهای پایین دست مانند کیناز پروتئین فعال شده توسط میتوژن^۲ P38 (MAPK3) و فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B) را فعال می‌کند، که منجر به رویدادهای زیر می‌شود: ترشح سیتوکین‌های التهاب‌زا مانند اترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸؛ ظهور مولکول‌های چسبندگی؛ مهار

این آنتی‌بادی‌ها را دارند، در حالی که فراوانی آنها در سایر اختلالات خودایمنی یافت می‌شوند مانند اسکلروز سیستمیک (اسکلروderمی)، سندرم شوگر، درماتومیوزیت، آرتریت روماتوئید، و مراحل اولیه بیماری تمایز نیافته بافت همبند از ۶٪ تا ۱۵٪ متغیر است. یک سوم افراد APL - مثبت رویدادهای ترومبوزی یا ناخوشی آبستنی را تجربه می‌کنند.

بیماری‌زایی

عامل آغازگر پیدایش آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های اتصال‌یابنده به PL مشخص نیست. با این حال، عفونت‌ها، استرس اکسیداتیو^۱، استرس‌های عمده بدنی مانند جراحی، و قطع درمان ضد انعقاد ممکن است موجب تشدید بیماری شوند. اطلاعات تجربی نشان داده‌اند که این پدیده‌ها از طریق موارد زیر القا می‌شوند: (۱) تغییر ساختار (شکل فضایی) β_2 GPI، چه از راه ترکیب با آنتی‌ژن‌های میکروبی و

۱- منظور کاهش اکسیژن مورد نیاز بدن به هر علت است - مترجم.

2- mitogen-activated protein

روند فعال‌شدگی پلاسمینوژن سطح سلولی؛ و ظهور فاکتور بافتی. این رویدادها موجب تغییر فنوتیپ این سلول‌ها به یک شکل ترومبوز می‌شوند. به علاوه، در موش‌ها آنتی‌بادی‌های ضد $\beta 2\text{GPI}$ از طریق فعال‌کردن کمپلمان به جنین آسیب می‌زنند، و این نکته که موش‌های فاقد C4 از آسیب جنینی در امان می‌مانند مؤید آن است.

تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های بالینی عمدتاً معرف تظاهر مستقیم یا غیرمستقیم ترومبوز وریدی یا شریانی و/یا ناخوشی آبستنی هستند (جدول ۲-۳۷۹). ناهای بالینی همراه با ترومبوز وریدی عبارتند از: ترومبوز وریدی سطحی و عمقی، ترومبوز وریدهای مغزی، علایم و نشانه‌های افزایش فشار درون جمجمه‌ای، ترومبوز ورید شبکه‌ای، آمبولی ریوی، هیپرتانسیون شریان ریوی، و سندرم بود - کیاری. کبودی تورینه‌ای^۱ مشتمل بر یک الگوی عروقی شبکه‌ای خالدار است که به صورت یک تغییر رنگ شبه‌نوار مایل به ارغوانی روی پوست ظاهر می‌شود. این ضایعه احتمالاً ناشی از تورم وریدچه‌ها بر اثر انسداد مویرگ‌ها توسط لخته است. این تظاهر بالینی با ضایعات عروقی مانند ضایعات موجود در دستگاه عصبی مرکزی و نیز نکروز آپتیک استخوان مطابقت و همبستگی دارد. ترومبوز شریانی به صورت میگردن، اختلالات شناختی، حملات گذرای ایسکمیک^۲، سکنه مغزی، انفارکتوس میوکارد، ترومبوز شریانی اندام‌های فوقانی و تحتانی، زخم‌های ایسکمیک ساق پا، گانگرن انگشتان، نکروز آواسکولار استخوان، انسداد شریان شبکه‌ای که موجب از دست‌رفتن غذا و بدون درد بینایی (کوری زودگذر^۳) می‌شود، تنگی شریان کلیوی، و ضایعات گلومرولی، و نیز انفارکتوس‌های طحال، پانکراس و غدد فوق کلیوی بروز می‌کند. آندوکاردیت لیمن - ساکس متشکل از وژتاسیون‌های بسیار کوچکی است که از نظر بافت‌شناختی با ریزلخته‌های پلاکتی - فیبرینی ارگانیزه‌ای مشخص می‌شوند که فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای در حال رشد آنها را احاطه کرده‌اند. ضایعات گلومرولی به صورت افزایش فشار

تظاهرات بالینی سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید		جدول ۲-۳۷۹
تظاهر	%	
ترومبوز وریدی و پیامدهای مربوطه		
ترومبوز وریدی عمقی	۳۹	
کبودی نورینه‌ای	۲۲	
آمبولی ریوی	۱۴	
ترومبولیت سطحی	۱۲	
ترومبوز در نواحی مختلف دیگر	۱۱	
ترومبوز شریانی و پیامدهای مربوطه		
سکنه مغزی	۲۰	
ضخیم‌شدگی / سوءکارکرد دریچه قلبی و/یا وژتاسیون‌های لیمن - ساکس	۱۴	
حمله گذرای ایسکمیک	۱۱	
ایسکمی میوکارد (انفارکتوس با آنژین) و ترومبوز رگ بای‌بس کورونر	۱۰	
زخم‌های ساق پا و/یا گانگرن انگشتان	۹	
ترومبوز شریانی در اندام‌ها (دست و پا)	۷	
ترومبوز شریان شبکه‌ای/کوری زودگذر	۷	
ایسکمی اندام‌های احشایی یا نکروز آواسکولار استخوان	۶	
دمانس (روال عقل) ناشی از انفارکتوس‌های متعدد	۳	
تظاهرات عصبی با علت نامشخص		
میگردن	۲۰	
صرع	۷	
کره	۱	
آنوکسی مخچه‌ای	۱	
میلوانی عرضی	۰/۵	
تظاهرات کلیوی ناشی از علل مختلف (ترومبوز شریان کلیوی / ورید کلیوی / گلومرول، هیپرپلازی فیبروی انبساط)		
تظاهرات کلیوی ناشی از علل مختلف (ترومبوز شریان کلیوی / ورید کلیوی / گلومرول، هیپرپلازی فیبروی انبساط)	۳	
تظاهرات استخوانی - مفصلی		
آرترالژی (درد مفصل)	۳۹	
آرتریت	۲۷	
تظاهرات مربوط به آبستنی و زایمان (با ارجاع به تعداد آبستنی‌ها)		
پره‌اکلامپسی	۱۰	
اکلامپسی	۴	
تظاهرات جنینی (با ارجاع به تعداد آبستنی‌ها)		
سقط زودرس جنین (> ۱۰ هفته)	۳۵	
سقط دیررس جنین (≤ ۱۰ هفته)	۱۷	
تولد زودرس در بین تولدهای زنده	۱۱	
تظاهرات خونی		
ترومبوسیتونی	۳۰	
کم‌خونی همولیتیک خودآمن	۱۰	

1- livedo reticularis: کبودی شبکه‌ای
 2- transient ischemic attack: TIA
 3- amaurosis fugax

نیز می‌تواند تظاهراتی از اختلالاتی باشد که مناطق زیر را مبتلا می‌کنند: (۱) دیوارهٔ رگ، مانند پلی‌آرتریت ندوزا، SLE، کرایوگلوبولینمی، و لنفوم‌ها؛ یا (۲) مجرای رگ، مانند اختلالات میلوپرولیفراتیو، آترواسکلروز، هیپرکلسترولمی، یا سایر علل ترومبوفیلی.

درمان | سندرم [آنتی‌بادی] ضد فسفولیپید

پس از نخستین رویداد ترومبوزی، بیماران مبتلا به APS باید برای تمام عمر تحت درمان با وارفارین (با هدف دستیابی به شاخص بین‌المللی نرمالیزهٔ ۲/۵ تا ۳/۵)، به تنهایی یا همراه با ۸۰mg آسپیرین روزانه، قرار گیرند. ترکیب هپارین با ۸۰mg آسپیرین روزانه مانع بروز ناخوشی آبستنی می‌شود. ایمونوگلوبولین درون‌وریدی (IVIg) به میزان ۴۰۰mg/kg روزانه به مدت ۵ روز نیز می‌تواند جلوی سقط را بگیرد، در حالی که گلوکوکورتیکوئیدها بی‌اثر هستند. بیماران واجد aPL و فاقد هرگونه رویداد بالینی که هم‌زمان از نظر anti-β₂GPI، aCL و LA مثبت هستند با SLE دارند، در معرض بروز رویدادهای ترومبوزی قرار دارند و می‌توانند با ۸۰mg آسپیرین روزانه تحت محافظت قرار گیرند.

در برخی از بیماران مبتلا به APS و بیماران مبتلا به CAPS با وجود درمان ضد انعقادی مناسب رویدادهای ترومبوزی راجعه دیده می‌شوند. در این موارد، IVIg به میزان ۴۰۰mg/kg روزانه به مدت ۵ روز می‌تواند مفید باشد. بیماران مبتلا به CAPS، که در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) تحت درمان هستند، نمی‌توانند وارفارین دریافت کنند؛ در این شرایط دوزهای درمانی هپارین با وزن مولکولی پایین باید تجویز شوند. در موارد سندرم ترومبوز ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین، مهارگرهای فاکتور X فعال‌شده (FXa) متصل به فسفولیپید، مانند فونداپارینوکس^۲ ۷۵mg روزانه به صورت زیرپوستی یا ریواروکسابان^۳ ۱۰mg روزانه به صورت خوراکی، مؤثر هستند. داروهای بالا با دوز ثابت تجویز می‌شوند و نیازمند پایش دقیق نیستند؛ بی‌خطر بودن آنها در خلال سه‌ماههٔ نخست آبستنی کاملاً مسجل نشده است.

خون، افزایش خفیف سطح کراتینین سرم، پروتئینوری، و هماتوری خفیف بروز می‌کنند. از نظر بافت‌شناختی، این ضایعات در مرحلهٔ حاد با میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک که مویرگ‌های گلومرولی را درگیر می‌کند، و در مرحلهٔ مزمن با هیپرپلازی رشته‌ای (فیبروزی) اتیما، انسدادهای رشته‌ای و/یا رشته‌ای - سلولی شریانچه‌ها، و آتروفی کانونی کورتکس بروز می‌کنند (جدول ۲-۳۷۹). آترواسکلروز زودرس به عنوان تظاهراتی نادر از APS شناسایی شده است. کم‌خونی همولیتیک کومبس - مثبت و ترومبوسیتوپنی یافته‌های آزمایشگاهی همراه با APS هستند. قطع درمان، جراحی عمده و وسیع، عفونت، و ضربه (trauma) می‌تواند آغازگر CAPS باشند.

تشخیص و تشخیص افتراقی

تشخیص APS باید در موارد ترومبوز، حوادث عروقی مغز در افراد جوانتر از ۵۵ سال، یا ناخوشی آبستنی در حضور کبودی تورینه‌ای یا ترومبوسیتوپنی به شدت مدنظر باشد. در این موارد آنتی‌بادی‌های aPL باید اندازه‌گیری شوند. وجود دست‌کم یک معیار بالینی و یک معیار آزمایشگاهی حتی در حضور سایر علل ترومبوفیلی تشخیص را قطعی می‌کند. معیارهای بالینی عبارتند از: (۱) ترومبوز عروقی، که به صورت دست‌کم یک دورهٔ بالینی ترومبوز شریانی، وریدی یا رگهای کوچک در هر یک از بافت‌ها یا اندام‌ها تعریف می‌شود؛ و (۲) ناخوشی آبستنی، که به صورت (الف) دست‌کم یک مرگ بدون توجیه جنین با ظاهر طبیعی در هفتهٔ دهم آبستنی یا پس از آن، (ب) دست‌کم یک تولد زودرس نوزاد با ظاهر طبیعی پیش از هفتهٔ سی و چهارم آبستنی به دلیل اکلامپسی، پره‌اکلامپسی شدید یا نارسایی جفت، یا (ج) دست‌کم سه سقط خود به خود متوالی بدون توجیه پیش از هفتهٔ دهم آبستنی تعریف می‌شود. معیارهای آزمایشگاهی عبارتند از: (۱) آنتی‌بادی‌های ضد LA، (۲) ضد کاردیولیپین (aCL)، و/یا (۳) ضد β₂GPI با عیار متوسط یا بالا در دو بار سنجش به فاصلهٔ ۱۲ هفته.

تشخیص افتراقی بر اساس رد سایر علل ارثی یا اکتسابی ترومبوفیلی (فصل ۱۴۱)، کم‌خونی همولیتیک کومبس - مثبت (فصل ۱۲۹)، و ترومبوسیتوپنی (فصل ۱۴۰) قرار دارد. کبودی تورینه‌ای یا بدون زخم دردناک روی اندام تحتانی

1- international normalized ratio: INR

2- fondaparinux

3- rivaroxaban

آرتریت روماتوئید ♦ ۳۸

Ankoor Shah, E. William St. Clair

معرفی

بیماری‌های ناشی از آسیب ایمنولوژیک

تجهیزات درمانی و کاربرد مداخله درمانی زودرس بوده است. تغییر راهبرد درمانی دیدگاه جدیدی را برای پزشک مسئول مراقبت‌های اولیه ایجاد می‌کند (یعنی کسی که بیماران مبتلا به آرتریت التهابی را برای تشخیص فوری و شروع درمان در بدو امر به روماتولوژیست ارجاع می‌دهد). تنها در این صورت است که بیماران بهترین فرجام را خواهند داشت.

تظاهرات بالینی

میزان بروز RA بین ۲۵ و ۵۵ سالگی افزایش می‌یابد، و پس از آن تا ۷۵ سالگی به یک کفه (حالت ثابت) می‌رسد و سپس کاهش می‌یابد. نشانه‌های RA در زمان رجوع بیمار نوعاً ناشی از التهاب مفاصل، تاندون‌ها و بورس‌ها هستند. بیماران اغلب از خشکی مفاصل در آغاز صبح شکایت دارند که بیش از ۱ ساعت طول می‌کشد و با فعالیت بدنی بهبود می‌یابد. نخستین مفاصل مبتلا نوعاً مفاصل کوچک پنجه دست و پا هستند. الگوی آغازین درگیری مفصل می‌تواند تک‌مفصلی، کم‌مفصلی (≥ 4 مفصل)، یا چندمفصلی (بیش از ۵ مفصل)، معمولاً با توزیعی متقارن، باشد. در برخی از بیماران مبتلا به یک آرتریت التهابی تعداد مفاصل درگیر و سایر تظاهرات مشخصه آنقدر کم است که نمی‌توان تشخیص RA را در آنها مطرح کرد (به اصطلاح، آرتریت التهابی تمایز نیافته). بیماران واجد آرتریت تمایز نیافته، که به احتمال زیاد بعداً تشخیص RA در آنها مطرح می‌شود، دارای تعداد بیشتری مفصل حساس و متورم، نتیجه مثبت آزمون فاکتور روماتوئید (RF) سرم یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP، و امتیاز بیشتری از نظر ناتوانی بدنی هستند.

پس از استقرار فرآیند بیماری RA، مفاصل مچ دست، متاکارپوفالانژیال (MCP)، و بین‌بندی پروگزیمال (PIP) بیشترین مفاصل مبتلا را تشکیل می‌دهند (شکل ۱-۳۸۰). درگیری مفصل بین‌بندی دیستال (DIP) می‌تواند در RA روی دهد، اما معمولاً تظاهراتی از استئوآرتریت همزمان است. تنوسینوویت تاندون فلکسور یک شاه‌علامت شایع RA است و موجب کاهش دامنه حرکت [مفصل]، کاهش قدرت گرفتن اشیاء، و انگشتان "ماشه‌ای" می‌شود. تخریب پیشرونده مفاصل و بافت‌های نرم می‌تواند موجب

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری مزمن التهابی با علت ناشناخته است که با پلی‌آرتریت متقارن محیطی مشخص می‌شود. این بیماری شایع‌ترین شکل آرتریت مزمن التهابی است و غالباً موجب صدمه مفصلی و ناتوانی بدنی می‌شود. از آنجا که RA یک بیماری سیستمیک است، می‌تواند موجب پیدایش بسیاری از تظاهرات خارج مفصلی شود، که برخی از آنها عبارتند از خستگی، ندول‌های زیرپوستی، درگیری ریه، پریکاردیت، نوروپاتی محیطی، واسکولیت، و ناهنجاری‌های خونی.

اطلاعات حاصل از تعداد زیادی از پژوهش‌های پایه و بالینی در طول دو دهه گذشته الگوهای کنونی برای تشخیص و درمان RA را متحول کرده‌اند. آنتی‌بادی‌های سرمی ضد پپتید حلقوی سیترولینه (Hanti-CCP) هم‌اکنون شاخص بیولوژیک ارزشمندی محسوب می‌شوند که از نظر تشخیص و پیش‌آگهی اهمیت دارد. پیشرفت‌های حاصله در روش‌های تصویربرداری توانایی ما را در تشخیص التهاب و تخریب مفصل در RA افزایش داده‌اند. با شناسایی ژن‌های جدید مرتبط با بیماری و کشف بعدی مسیرهای مولکولی یا توژنز بیماری، دانش RA قدم بزرگی رو به جلو برداشته است. فواید مشاهده‌شده رده جدید درمان‌های بیولوژیک به‌شدت هدفمند، اهمیت نسبی این مکانیسم‌های مختلف را مورد تأکید قرار داده‌اند. با وجود این دستاوردها، درک ناقص مسیرهای بیماری‌زایی آغازین RA همچنان مانع بزرگی در برابر معالجه این بیماری و پیش‌گیری از آن است.

در دو دهه اخیر بهبود قابل ملاحظه‌ای در فرجام (پیامدهای) RA پدید آمده است. توصیفات قدیمی آرتریت فلج‌کننده (ناتوان‌کننده) امروزه با فراوانی بسیار کمتری یافت می‌شوند. قسمت عمده این پیشرفت ناشی از توسعه

غالباً زمینه را برای صافی کف پا^۶ ("flat foot") فراهم می‌کنند. مفاصل بزرگ، شامل زانو و شانه، اغلب در بیماری پیشرفته و استقرار یافته مبتلا می‌شوند، اگرچه می‌توانند تا سال‌ها پس از آغاز بیماری بدون علامت باقی بمانند.

درگیری مفصل میان مهره‌های اول و دوم گردن (اطلس و آسه^۷)، به دلیل قابلیت آن در ایجاد میلوپاتی فشارنده^۸ و سوءکارکرد نورولوژیک، از اهمیت بالینی برخوردار است. تظاهرات نورولوژیک به‌ندرت علامت یا نشانه آغازین بیماری اطلس - آسه هستند، بلکه با گذشت زمان همگام با پیشروی ناپایداری و بی‌ثباتی C1 روی C2 پدیدار می‌شوند. میزان شیوع نیمه‌دررفتگی اطلس - آسه در سالیان اخیر کاهش یافته است، و هم‌اکنون در کمتر از ۱۰٪ بیماران روی می‌دهد. برخلاف اسپوندیلوآرتریت‌ها (فصل ۳۸۴)، RA به‌ندرت مهره‌های سینه‌ای و کمری را مبتلا می‌کند. ناهنجاری‌های رادیوگرافیک مفصل تامپورومانندیولار به فراوانی در بیماران مبتلا به RA یافت می‌شوند، اما به‌ندرت با نشانه‌های قابل توجه یا اختلال کارکرد فرد همراه هستند.

تظاهرات خارج مفصلی می‌توانند در خلال سیر بالینی RA، حتی پیش از آغاز آرتریت، پدید آیند (شکل ۲-۳۸۰). افرادی که بیشترین احتمال پیدایش بیماری خارج مفصلی را دارند، دارای سابقه مصرف سیگار، آغاز زودرس ناتوانی بدنی شدید، و نتیجه مثبت آزمون RF سرم هستند. ندول‌های زیرپوستی، سندرم شوگرن ثانویه، ندول‌های ریوی، و کم‌خونی جزء شایع‌ترین تظاهرات خارج مفصلی هستند. بررسی‌های اخیر نشانگر کاهشی در میزان بروز و شدت دست‌کم برخی از تظاهرات خارج مفصلی، به ویژه سندرم فلتی و واسکولیت، بوده‌اند.

شایع‌ترین تظاهرات سیستمیک و خارج مفصلی RA با جزئیات بیشتر در قسمت‌های زیر شرح داده شده‌اند.

تظاهرات سیستمیک

این علائم و نشانه‌ها شامل کاهش وزن، تب، خستگی، احساس کسالت، افسردگی، و، در شدیدترین موارد، کاشکسی



شکل ۱-۳۸۰ تورم مفاصل متاکارپوفالانژیال و بین‌بندی پروگزیمال در آرتریت روماتوئید.

دفرمیتی‌های مزمن برگشت‌ناپذیر شود. انحراف اولنار ناشی از نیمه‌دررفتگی^۱ مفاصل MCP، همراه با نیمه‌دررفتگی بند پروگزیمال رو به سطح کف دستی (volar) پنجه دست است. اکستانسیون بیش از حد مفصل PIP همراه با فلکسیون مفصل DIP (دفرمیتی گردن قو^۲)، فلکسیون مفصل PIP همراه با اکستانسیون بیش از حد مفصل DIP (دفرمیتی بوتونیه^۳)، و نیمه‌دررفتگی نخستین مفصل MCP همراه با اکستانسیون بیش از حد نخستین مفصل بین‌بندی (IP) (دفرمیتی خط Z^۴) نیز می‌توانند ناشی از صدمه به تاندون‌ها، کپسول مفصل و سایر بافت‌های نرم در این مفاصل کوچک باشند. التهاب پیرامون زائده استیلوئید اولنا و تنوسینوویت اکستانسور اولنار می‌تواند موجب نیمه‌دررفتگی بخش دیستال اولنا شوند، که موجب "حرکت کلید پیانویی" زائده استیلوئید اولنا می‌شود. اگرچه درگیری مفصل متاتارسوفالانژیال (MTP) تظاهراتی از مراحل اولیه بیماری در پنجه پا است، اما میچ پا و منطقه تارسال میانی معمولاً در مراحل بعدی سیر بیماری مبتلا می‌شوند و

1- subluxation

2- swan-neck d.

3- boutonniere d.

4- Z-line d.

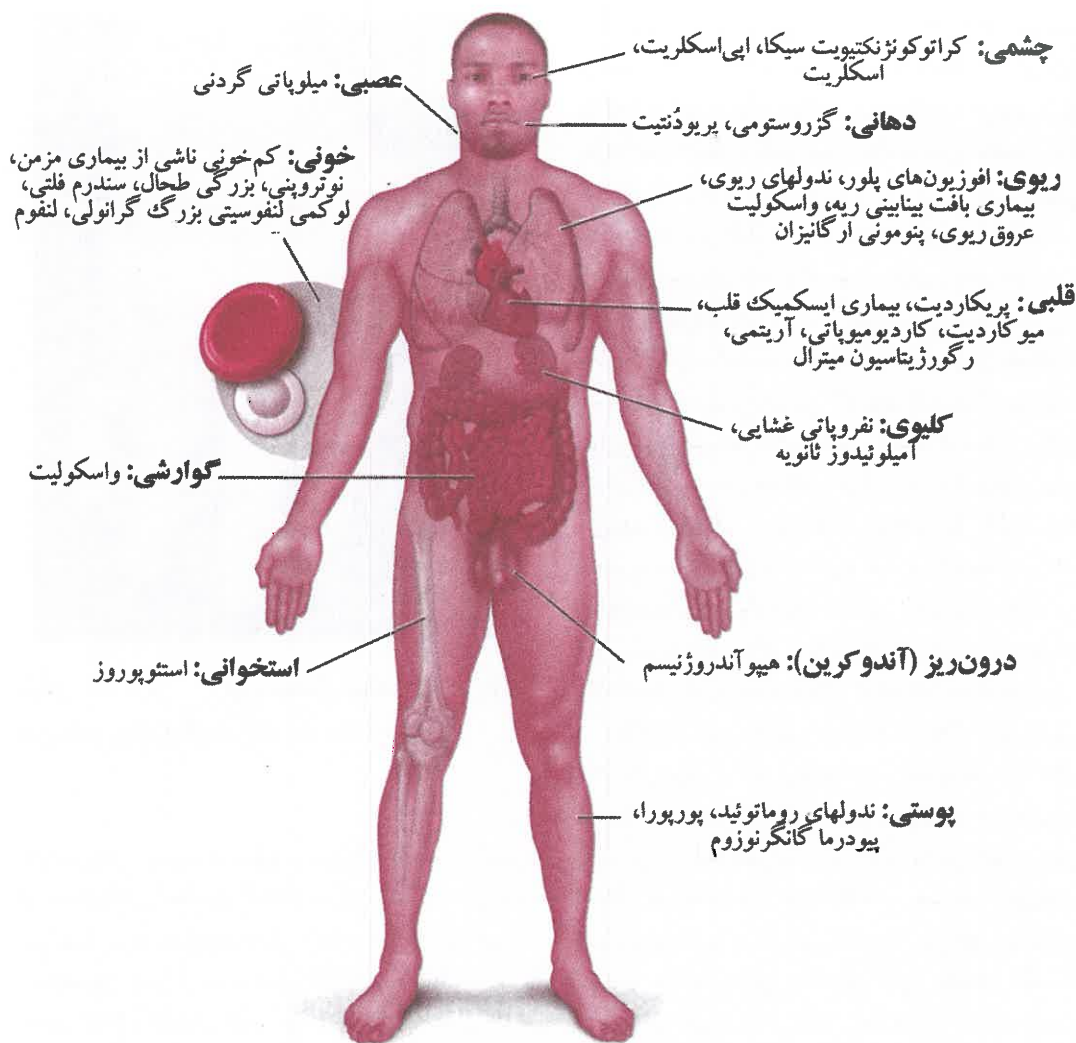
5- extensor carpi ulnaris

6- midtarsal region

7- pes planovalgus

8- atlantoaxial joint

۹- میلوپاتی ناشی از فشرده‌گی (تحت فشار بودن)



شکل ۲-۳۸۰ تظاهرات خارج مفصلی آرتریت روماتوئید.

مشترک مربوط به بیماری (رجوع به پایین)، نتیجه مثبت آزمون RF سرم، و شواهد رادیوگرافیک ساییدگی‌های مفصلی یافت می‌شوند. ندول‌ها هنگام لمس عموماً سفت، غیرحساس، و چسبیده به ضریح، تاندون‌ها یا بورس‌ها هستند و در مناطقی از استخوان‌بندی پدید می‌آیند که در معرض ضربه یا تحریک مکرر قرار دارند (مانند ساعد، برجستگی‌های استخوان خاجی، و تاندون آشیل). آنها همچنین می‌توانند در ریه‌ها، پلور (پرده جنب)، پریکارد، و صفاق ایجاد شوند. ندول‌ها، اگرچه می‌توانند با عفونت،

هستند؛ آنها عموماً نشانگر میزان بالای التهاب هستند و ممکن است حتی پیش از آغاز نشانه‌های مفصلی پدید آیند. در مجموع، وجود تب بیش از $38/3^{\circ}\text{C}$ (101°F) در هر زمان در خلال سیر بالینی بیماری، باید شک به وجود واسکولیت سیستمیک (رجوع به پایین) یا عفونت را برانگیزد.

ندول‌ها

ندول‌های زیرپوستی در ۳۰-۴۰٪ بیماران و با فراوانی بیشتر در افراد واجد بالاترین میزان فعالیت بیماری، اپی‌توب

حال، با وجود این حقیقت که درگیری پریکارد می‌تواند در تقریباً نیمی از این بیماران در اکوکاردیوگرافی یا کالبدشکافی تشخیص داده شود، اما تظاهرات بالینی پریکاردیت در کمتر از ۱۰٪ بیماران مبتلا به RA پدید می‌آیند. کاردیومیوپاتی (تظاهر دیگری از RA که اهمیت بالینی دارد)، می‌تواند ناشی از میوکاردیت نکروزان یا گرانولوماتو، بیماری شریان کورونر، یا سوءکارکرد دیاستولی باشد. این اختلال نیز می‌تواند تحت‌بالینی (فاقد علائم بالینی) باشد و تنها از طریق اکوکاردیوگرافی یا MRI قلبی تشخیص داده شود. به‌ندرت، عضله قلب می‌تواند حاوی ندول‌های روماتوئید یا ارتشاح آمیلوئید باشد. نارسایی (رگورژیتاسیون) میترا شایع‌ترین ناهنجاری دریچه‌ای در RA و شیوع آن بیش از میزانی است که در جمعیت عمومی یافت می‌شود.

واسکولیت

واسکولیت روماتوئید (فصل ۳۸۵) با بیشترین شیوع در بیماران دارای بیماری دیرپا (طول کشیده)، نتیجهٔ مثبت آزمون RF سرم، و کاهش میزان کمپلمان خون دیده می‌شود؛ میزان کلی بروز آن بسیار پایین (کمتر از ۱٪ موارد) است. علائم پوستی آن متغیر و شامل پستی، پورپورا، انفارکتوس انگشتان، گانگرن، کبودی تورینه‌ای، و (در موارد شدید) زخم‌های بزرگ دردناک در اندام تحتانی هستند. زخم‌های واسکولیتی، که تمایز آنها از زخم‌های ناشی از نارسایی وریدی ممکن است دشوار باشد، می‌توانند با داروهای سرکوبگر ایمنی (مستلزم درمان سیتوتوکسیک در موارد شدید) و نیز پیوند پوست به طور موفقیت‌آمیز درمان شوند. پلی‌نوروپاتی‌های حسی - حرکتی، مانند منونوریت مولتیپلکس، ممکن است همراه با واسکولیت روماتوئید سیستمیک پدید آیند.

تظاهرات خونی

یک کم‌خونی نرموکروم و نرموسیتی غالباً در بیماران مبتلا به RA پدید می‌آید و شایع‌ترین ناهنجاری خونی است. شدت کم‌خونی متناسب با شدت التهاب است و با سطح سرمی پروتئین واکنشی C (CRP) و سرعت رسوب اریتروسیت

زخم‌شدگی و گانگرن همراه باشند، ولی نوعاً خوش‌خیم هستند.

سندرم شوگرن

سندرم شوگرن ثانویه (فصل ۳۸۳) به صورت وجود کراتوکونژنکتیویت سیکا (خشکی چشم‌ها) یا گزروستومی (خشکی دهان) همراه با یک بیماری دیگر بافت همبند (مانند RA) تعریف می‌شود. تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا به RA سندرم شوگرن ثانویه دارند.

تظاهرات ریوی

پلوریت، که شایع‌ترین تظاهر ریوی RA است، می‌تواند درد پلوریتیک سینه و تنگی نفس و نیز صدای مالش سایشی^۱ و افوزیون پلور ایجاد کند. افوزیون‌های پلور تمایل دارند که اگروداتیو باشند و شمار منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در آنها بالا است. بیماری بافت بینایی ریه (ILD)^۲ نیز می‌تواند در بیماران مبتلا به RA روی دهد، و نشانه‌هایی مانند سرفه خشک و تنگی نفس پیشرونده منادی آن هستند. ILD می‌تواند با سیگارکشیدن مرتبط باشد و عموماً در بیماران با میزان بالاتر فعالیت بیماری دیده می‌شود، هرچند نزد تا ۳/۵٪ بیماران ممکن است قبل از شروع نشانه‌های مفصلی قابل تشخیص باشد. تشخیص به سادگی از طریق CT - اسکن سینه با قدرت تمایز بالا مطرح می‌شود. آزمون کارکرد ریه نشانگر یک الگوی تحدیدی (مثلاً، کاهش ظرفیت تام ریه) همراه با کاهش ظرفیت انتشاری برای منواکسید کربن (DLCO) است. وجود ILD با پیش‌آگهی بدی همراه است، اما پیش‌آگهی آن به اندازهٔ آن فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (مثلاً، پنومونیت بینایی معمول) بد نیست، زیرا ILD ثانوی به RA بهتر از ILD ایدیوپاتیک به درمان از طریق سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهد (فصل ۳۱۵). ندول‌های ریوی ممکن است منفرد یا متعدد باشند. سندرم کاپلان زیرگروه نادری از اختلالات ندولی ریه است که مشخصهٔ آن پیدایش ندول‌ها و پنوموکونیوز پس از قرارگیری در معرض سیلیس است. سایر یافته‌های ریوی که شیوع کمتری دارند عبارتند از برونشولیت تنفسی^۳ و برونشکتازی.

تظاهرات قلبی

شایع‌ترین محل درگیری قلبی در RA پریکارد است. با این

۱- friction rub: صدای حاصل از مالش دوطرفهٔ سوزی به یکدیگر

2- interstitial lung dis.

۳- التهاب برونشول‌های تنفسی

نارسایی احتقانی قلب (شامل سوءکارکرد سیستمی و دیاستولی هر دو) در بیماران مبتلا به RA تقریباً دو برابر جمعیت عمومی است. به نظر می‌رسد که وجود سطح سرمی بالای شاخص‌های التهابی با افزایش خطر بیماری قلبی - عروقی در این بیماران همراه باشد.

استئوپوروز

استئوپوروز (پوکی استخوان) در بیماران مبتلا به RA از افراد هم‌سن و هم‌جنس شایع‌تر است (با میزان شیوع ۳۰-۲۰٪). قلمرو التهابی مفصل احتمالاً به بقیه بدن گسترش می‌یابد و موجب از دست رفتن فراگیر بافت استخوانی از طریق فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شود. مصرف درازمدت گلوکوکورتیکوئیدها و بی‌حرکی ناشی از ناتوانی بیمار نیز در ایجاد استئوپوروز نقش دارند. احتمال شکستگی هیپ در بیماران مبتلا به RA بیشتر است، و این شکستگی‌ها منادی مهم و عمده افزایش نرخ ناتوانی و مرگ‌ومیر در این بیماری هستند.

هیپوآندروژنیسم

در مردان و زنان یائسه مبتلا به RA میزان میانگین سرمی تستوسترون، هورمون لوتینیزه‌کننده (LH) و هیدروکسی‌آندروسترون (DHEA) از افراد شاهد کمتر است. بنابراین چنین فرض شده است که هیپوآندروژنیسم ممکن است در بیماری‌های RA نقش داشته باشد یا به عنوان عارضه‌ای از واکنش التهابی مزمن بروز کند. توجه به این نکته نیز اهمیت دارد که بیمارانی که تحت درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید قرار دارند ممکن است به دلیل مهار ترشح LH و هورمون محرکه فولیکول (FSH) از غده هیپوفیز به هیپوآندروژنیسم دچار شوند. از آنجا که سطح پایین تستوسترون می‌تواند موجب استئوپوروز شود، مردان مبتلا به هیپوآندروژنیسم باید تحت درمان جایگزینی آندروژن قرار گیرند.

اپیدمیولوژی

RA تقریباً ۱-۵٪ افراد بزرگسال در سراسر جهان را مبتلا

(ESR) مطابقت دارد. شمار پلاکت‌ها نیز می‌تواند به عنوان یک واکنش‌گر مرحله‌ی حاد^۱ در RA بالا برود. ترومبوسیتوپنی با میانجی‌گری واکنش‌های ایمنی در این بیماری نادر است. سندرم فلتی با تریاد بالینی نوتروپنی، بزرگی طحال، و RA ندولی تعریف و در کمتر از ۱٪ بیماران دیده می‌شود، اگرچه به نظر می‌رسد با درمان شدیدتر و تهاجمی‌تر بیماری مفصل میزان بروز آن در حال کاهش است. این اختلال نوعاً در مراحل انتهایی و دیررس RA شدید پدید می‌آید و در سفیدپوستان از سایر گروه‌های قومی شایع‌تر است. لوکمی لنفوسیتی بزرگ گرانولی سلول‌های T (T-LGL) می‌تواند تظاهر بالینی مشابهی داشته باشد و غالباً همراه با RA روی می‌دهد. مشخصه T-LGL رشد تدریجی و بدون درد (بی‌سروصدای) سلول‌های LGL است، که موجب نوتروپنی و بزرگی طحال می‌شود. برخلاف سندرم فلتی، T-LGL در اوایل سیر RA روی می‌دهد. لکوپنی در غیاب این اختلالات نادر و نامعمول و غالباً ناشی از درمان دارویی است.

لنفوم

بررسی‌های وسیع بر روی همزادگان^۲ نشان داده‌اند که خطر لنفوم در بیماران مبتلا به RA در مقایسه با جمعیت عمومی دو تا چهار برابر است. شایع‌ترین نوع هیستوپاتولوژیک لنفوم عبارت است از یک لنفوم سلول B منتشر بزرگ. اگر در فرد مبتلا میزان بالای فعالیت بیماری یا سندرم فلتی وجود داشته باشد، خطر پیدایش لنفوم افزایش می‌یابد.

اختلالات همراه

علاوه بر تظاهرات خارج مفصلی، بسیاری از اختلالات همراه RA در نرخ ابتلا^۳ و مرگ و میر این بیماری نقش دارند. این اختلالات شایان ذکر هستند، زیرا بر درمان درازمدت بیماری تأثیر دارند.

بیماری قلبی - عروقی

شایع‌ترین علت مرگ در بیماران مبتلا به RA بیماری قلبی - عروقی است. میزان بروز بیماری شریان کورونر و آترواسکلروز کاروتید در بیماران مبتلا به RA از جمعیت عمومی بالاتر است (حتی در صورت کنترل عوامل خطر ساز متداول و مرسوم قلبی مانند هیپرتانسیون، چاقی، هیپرکلسترولمی، دیابت، و مصرف سیگار). به علاوه، نرخ

1- acute phase reactant

۲-cohorts: در آمار به گروهی از افراد همسال گفته می‌شود که به مدت طولانی برای تعیین میزان بروز بیماری (با سایر متغیرهای آماری) در سنین مختلف تحت پی‌گیری قرار می‌گیرند.

۳-morbidity: ابتلا [به بیماری و عوارض آن]

آل‌هایی که با بیشترین میزان خطر پیدایش RA همراهند، درون کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) قرار گرفته‌اند. برآورد شده است که یک‌سوم خطر ژنتیکی پیدایش RA درون این جایگاه قرار دارد. بخش عمده، اما احتمالاً نه همه، این خطر مربوط به واریاسیون آلی در ژن HLA-DRB1 است، که مولکول زنجیره بتای MHC-II را کد می‌کند. آل‌های بیماری‌زای HLA-DRB1 یک سکانس آمینواسیدی مشترک در موقعیت ۷۴-۷۰ در منطقه هیپرواریابل سوم زنجیره بتای HLA-DR (تحت عنوان پی‌توپ مشترک: SE) دارند. در حاملین آل‌های SE آنتی‌بادی‌های ضد CCP تولید می‌شوند و فرجام بیماری بدتر است. برخی از این آل‌های HLA-DRB1 با خطر بالای بیماری همراهند (*0401)، در حالی که آل‌های دیگر خطر معتدل‌تری در بر دارند (*0101، *0404، *1001، و *0901). به علاوه، تفاوت‌های منطقه‌ای نیز یافت می‌شوند. برای نمونه، در یونان (که در آنجا RA خفیف‌تر از کشورهای اروپای غربی است)، استعداد ابتلا به RA با آل SE *0101 ارتباط داشته است. در مقام مقایسه، آل‌های *0401 یا *0404 در تقریباً ۷۰-۵۰٪ ساکنین اروپای غربی یافت می‌شوند و آل‌های خطرناک‌تر غالب در این گروه هستند. شایع‌ترین آل‌های SE استعداد را در آسیایی‌ها (یعنی ژاپنی‌ها، کره‌ای‌ها، و چینی‌ها) *0405 و *0901 هستند. سرانجام، استعداد به بیماری در اقوام Native American مانند سرخپوستان نژاد Pima و Tlingit، که در آنها میزان شیوع RA می‌تواند معادل ۷٪ باشد، با آل SE *1042 ارتباط دارد. خطر این آل‌های SE برای ایجاد RA، در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار و هیسپانیک کمتر از افراد نژاد اروپایی است.

مطالعات مربوط به ارتباط ژنومی (GWAS^۱) امکان شناسایی چندین ژن نامرتبط با MHC را که در ایجاد استعداد به RA نقش دارند، فراهم کرده‌اند. GWAS‌ها بر اساس شناسایی پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP^۲) قرار دارند، که امکان بررسی ساختار (طرح) ژنتیکی بیماری‌های پیچیده‌ای مانند RA را فراهم می‌کنند. تقریباً ۱۰ میلیون SNP شایع و متداول درون یک ژنوم

می‌کند. شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که میزان کلی (تام) بروز RA در دهه‌های اخیر رو به کاهش بوده است، در حالی که میزان شیوع تغییر نکرده است زیرا طول عمر افراد مبتلا به RA افزایش یافته است. میزان‌های بروز و شیوع RA بسته به منطقه جغرافیایی تفاوت می‌کنند (هم در کل جهان و هم در بین گروه‌های نژادی خاص درون یک کشور) (شکل ۳-۳۸۰). برای نمونه، در برخی از مطالعات میزان شیوع بیماری در قبایل بومی آمریکایی Pima، Yakima و Chippewa در آمریکای شمالی تقریباً ۷٪ بوده است. برعکس، بسیاری از مطالعات جمعیتی در آفریقا و آسیا نشانگر میزان پایین‌تر شیوع RA در محدوده ۰/۴-۰/۲٪ هستند.

همانند بسیاری از بیماری‌های خودایمن، RA در زنان شایع‌تر از مردان است (به نسبت ۳-۲ به ۱). جالب توجه آن که مطالعات مربوط به RA در برخی از کشورهای آمریکای لاتین و آفریقا نشانگر شیوع باز هم بالاتر بیماری در زنان نسبت به مردان (به نسبت ۸-۶ به ۱) هستند. با در نظر گرفتن این نرخ بالاتر در زنان، نظریات مختلفی جهت توضیح نقش احتمالی استروژن در پاتوژنز بیماری پیشنهاد شده‌اند. بیشتر این نظریات بر نقش استروژن‌ها در پیشبرد واکنش ایمنی تأکید دارند. برای نمونه، برخی از مطالعات تجربی نشان داده‌اند که استروژن می‌تواند تولید فاکتور نکروز تومور α (TNF- α) (یکی از سیتوکین‌های اصلی در بیماری‌زایی RA) را تحریک کند.

ملاحظات ژنتیکی

بیش از ۳۰ سال است که معلوم شده است عوامل ژنتیکی در پیدایش RA و نیز شدت آن نقش دارند. احتمال آن که یکی از بستگان درجه یک بیمار مبتلا به RA به همین بیماری دچار باشد، ۱۰-۲ برابر جمعیت عمومی است. با این حال، درباره میزان نقش عوامل ژنتیکی در مکانیسم‌های سببی RA هنوز قدری تردید وجود دارد. در حالی که مطالعات مربوط به دوقلوها دلالت بر آن دارند که عوامل ژنتیکی می‌توانند تا ۶۰٪ موارد وقوع RA را توجیه کنند، اما برآوردی که بیشتر به آن استناد می‌شود در محدوده ۲۵-۱۰٪ قرار می‌گیرد. میزان نقش عوامل ژنتیکی می‌تواند در مطالعات مختلف متفاوت باشد، که علت آن برهم‌کنش‌های ژن - محیط است.

1- shared epitope

2- genome-wide association study

3- single-nucleotide polymorphism

European ancestry:

HLA-DRB1:

*0401

*0404

*0301

*0101

PTPN22: European

STAT4: North American

TNFAIP3: North American

TRAF1/CF: North American

CTLA4: European

Asian ancestry:

HLA-DRB1:

*0401 (East Asian)

*0405

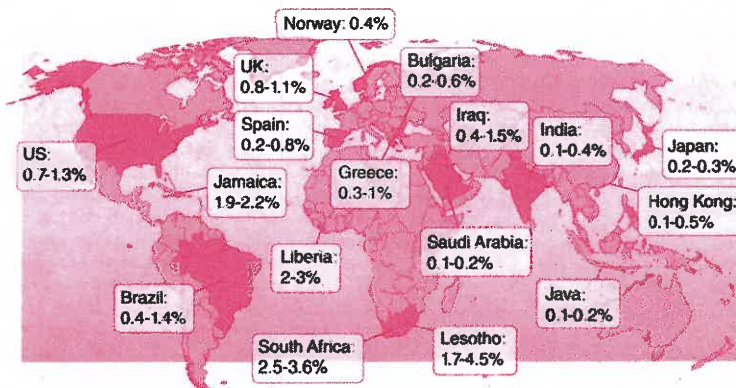
*0901 (Japanese, Malaysian, Korean)

PADI4

CD244

Other:

CD40



شکل ۳-۳۸۰ میزان‌های شیوع آرتریت روماتوئید (RA) در مناطق مختلف جهان همراه با ارتباطات ژنتیکی.

آل‌های ژنتیکی اصلی که با RA همراهند، فهرست شده‌اند. با وجود آن که جهش‌های HLA-DRB1 در هر جای جهان یافت می‌شوند، اما برخی از آل‌ها فقط در گروه‌های نژادی خاصی با RA همراه بوده‌اند.

توسط GWAS ها شناسایی شده‌اند هم‌اکنون مسئول فقط حدود ۵٪ از خطر ژنتیکی هستند، که دلالت بر آن دارد که هنوز ممکن است واریان‌هایی نادر یا رده‌های دیگری از واریان‌های DNA (مانند واریان‌هایی در تعداد کپی‌ها) یافت شوند که سهم قابل توجهی در میزان کلی خطر دارند.

اخیراً، رجوع به داده‌های SNP حاصل از یک متاآنالیز GWAS نشانگر آن بوده است که جابجایی‌های آمینواسیدی در جایگاه MHC که مستقلاً با خطر پیدایش RA همراهند، در موقعیت‌های ۱۱، ۷۱ و ۷۴ در HLA-DRβ1، موقعیت ۹ در HLA-B، و موقعیت ۹ در HLA-DPβ1 قرار دارند. آمینواسیدهای واقع در موقعیت‌های ۱۱، ۷۱ و ۷۴ در شیار اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن مولکول HLA-DRβ1 قرار گرفته‌اند و [بدین ترتیب] موقعیت‌های ۷۱ و ۷۴ (که بخشی از اپی‌توپ مشترک اصلی و اولیه را تشکیل می‌دهند) را برجسته و آشکار می‌کنند.

یکی از بهترین نمونه‌های ژن‌های غیر MHC که خطر

انسانی متشکل از ۳ بیلیون جفت باز وجود دارند. به عنوان یک قاعده، GWAS ها فقط واریان‌های شایع (یعنی واریان‌های با فراوانی بیش از ۵٪ در جمعیت عمومی) را شناسایی می‌کنند.

در مجموع، موضوعات مختلفی از GWAS ها در RA سر برآورده‌اند. نخست آن که چندین جایگاه غیر MHC که به عنوان آل‌های خطر ساز برای RA شناخته شده‌اند، فقط تأثیر اندکی بر میزان خطر ابتلا دارند؛ آنها خطر ابتلا به سایر بیماری‌های خودایمن (مانند دیابت قندی نوع ۱، لوپوس اریتماتوی سیستمیک و اسکروز مولتیپل) را نیز افزایش می‌دهند. دوم آن که بیشتر ارتباطات [ژنی] غیر HLA در بیماران واجد آنتی‌بادی‌های ضد CCP توصیف شده‌اند. سوم آن که آل‌های خطر ساز در میان گروه‌های نژادی مختلف فرق می‌کنند. چهارم آن که جایگاه‌های خطر ساز عمده‌تر در ژن‌هایی قرار دارند که پروتئین‌های درگیر در روند تنظیم پاسخ ایمنی را کد می‌کنند. با این حال، آل‌های خطر ساز که

RA در مقایسه با قل منوزیگوت غیرسیگاری اش (که از نظر تتوریک دارای همان خطر ژنتیکی است)، قرار دارد. جالب توجه آن که خطر ناشی از مصرف سیگار تقریباً به طور انحصاری معطوف به بیماری RF - مثبت و anti-CCP - مثبت است. با این حال، قطع سیگار، با وجود آن که منافع زیادی برای سلامتی دارد، در بهبود شرایط بیماری تأثیری نشان نداده است.

پس از آن که در سال ۱۹۳۱ کشف شد که سرم مبتلایان به این بیماری می‌تواند سوبه‌های استرپتوکوک را آگلوتینه کند، پژوهشگران شروع به جستجوی مصرانه جهت یافتن یک علت عفونی برای RA کردند. برخی ویروس‌های خاص مانند ویروس اپشتین - بار (EBV)، به دلیل حضور فراگیر در همه جا، توانایی باقی ماندن در میزبان برای سالیان متمادی، و همراهی شایع و متداول با شکایات آرتریتی، بیشترین توجه را در ۳۰ سال اخیر به سوی خود جلب کرده‌اند. برای نمونه، عیار آنتی‌بادی‌های IgG ضد آنتی‌ژن‌های EBV در خون محیطی و بزاق در بیماران مبتلا به RA بسیار بالاتر از جمعیت عمومی است. DNA EBV نیز در مایع سینوویال و سلول‌های سینوویال بیماران مبتلا به RA یافت شده است. از آنجا که شواهد این ارتباطات عمدتاً ضمنی و اتفاقی هستند، امکان آن وجود نداشته است که عفونت به عنوان یک عامل سبب‌ساز در RA مستقیماً دخیل دانسته شود.

آسیب‌شناسی

RA بافت سینوویال و غضروف و استخوان زیرین را مبتلا می‌کند. غشای سینوویال، که بیشتر سطوح مفصلی، غلاف‌های تاندونی و بورسها را می‌پوشاند، به طور طبیعی لایه‌ای نازک از بافت همبند است. در مفاصل، این غشاء رو به استخوان و غضروف قرار می‌گیرد و سطوح استخوانی مقابل هم را در بر گرفته و به هم متصل می‌کند و به مناطق ضریعی در مجاورت غضروف مفصلی اتصال می‌یابد. این غشاء عمدتاً از دو نوع سلول تشکیل شده است: سینوویوسیت‌های نوع A (مشتق از ماکروفاژ)، و

ابتلا به RA را افزایش می‌دهند، ژن کدکننده پروتئین شماره ۲۲ تیروزین فسفاتاز غیرگیرنده‌ای (PTPN22)^۱ است. فراوانی این ژن در میان بیماران مناطق گوناگون اروپا متفاوت است (مثلاً، ۱۰-۳٪)، اما در بیماران از نژاد شرق آسیا وجود ندارد. PTPN22 تیروزین فسفاتاز لنفوئید را کد می‌کند (پروتئینی که کارکرد سلول‌های T و B را تنظیم می‌کند). توارث آلل خطر ساز PTPN22 افزایشی در کارکرد این پروتئین ایجاد می‌کند که گمان می‌رود موجب گزینش تیموسی غیرطبیعی سلول‌های T و B خودواکنش‌ده^۲ می‌شود و به نظر می‌رسد که منحصراً با بیماری anti-CCP - مثبت همراه است. ژن پپتیدیل آرژنینین دایمیناز نوع IV (PADI4) یک آلل خطر ساز دیگر است که آنزیمی را کد می‌کند که در تبدیل آرژنینین به سیترویلین دخالت دارد و گمان می‌رود در پیدایش آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سیترویلین نقش داشته باشد. یک پلی‌مورفیسم در PADI4 فقط با RA در اقوام آسیایی ارتباط داشته است.

اپی‌ژنتیک عبارت از مطالعه صفات ارثی است که روند ظهور ژن^۳ را تحت تأثیر قرار می‌دهند ولی ترادف (سکانس)^۴ DNA را تغییر نمی‌دهند، و می‌تواند پیوندی میان برخورد محیطی [با عوامل بیماری‌زا] و استعداد به بیماری برقرار کند. شناخته‌شده‌ترین مکانیسم‌ها عبارت از جرح و تعدیل‌های پس‌ترجمه‌ای^۵ هیستون و متیلاسیون DNA هستند. اگرچه بررسی‌های محدودی بر روی پدیده‌های اپی‌ژنتیکی صورت گرفته‌اند، اما مشخص شده است که الگوهای متیلاسیون DNA در مبتلایان به RA متفاوت از افراد شاهد سالم و نیز مبتلایان به استئوآرتریت هستند.

عوامل محیطی

علاوه بر استعداد ژنتیکی، تعداد زیادی از عوامل محیطی در بیماری‌زایی RA دخیل دانسته شده‌اند. تجدیدپذیرترین این ارتباطات محیطی مصرف سیگار است. مطالعات بر روی همزادگان^۶ و مطالعات مورد - شاهدی متعدد نشان داده‌اند که مصرف سیگار با خطر نسبی ۳/۵-۱/۵ برای ابتلا به RA همراه است. به طور ویژه، زنانی که سیگار می‌کشند نزدیک به ۲/۵ برابر خطر RA بالاتری دارند، خطری که حتی تا ۱۵ سال بعد از قطع سیگار باقی می‌ماند. در میان دوقلوها، یک قل سیگاری در معرض خطر بسیار بالاتری از نظر ابتلا به

1- protein tyrosine phosphatase non-receptor 22

۲- autoreactive: واکنش‌دهنده بر علیه خود (بافت‌های خودی)

3- gene expression

4- sequence

5- posttranslational modifications

6- cohort studies

سینوویوسیت‌های نوع B (مشتق از فیبروبلاست). فیبروبلاست‌های سینوویال از بیشترین تعداد برخوردارند و اجزای ساختمانی مفاصل (شامل کلاژن، فیبرونکتین، و لامینین) و نیز سایر اجزای خارج سلولی ماتریکس سینوویال را تولید می‌کنند. لایه زیرین متشکل از رگ‌های خونی و جمعیت پراکنده‌ای از سلول‌های تک‌هسته‌ای درون شبکه سستی از بافت همبند است. مایع سینوویال، که فرایالایه‌ای^۱ از خون است، از طریق بافت پوششی زیر سینوویال از خلال غشای سینوویال درون حفره مفصل انتشار می‌یابد. اجزای اصلی آن هیالورونان و لوبریین هستند. هیالورونان یک گلیکوزآمینوگلیکان است که در ایجاد حالت چسبنده مایع سینوویال نقش دارد (این مایع، همراه با لوبریین، سطح غضروف مفصلی را نرم و لغزنده می‌کند).

شاه‌علامت‌های آسیب‌شناختی RA عبارتند از التهاب و تکثیر سینوویال، ساییدگی‌های کانونی استخوان، و نازک‌شدگی غضروف مفصلی. التهاب مزمن موجب هیپرپلازی پوشش سینوویال و تشکیل پانوس^۲ می‌شود (پانوس غشای سلول‌دار ضخیم‌شده‌ای از بافت گرانولاسیون و بافت رشته‌ای - عروقی واکنشی است که غضروف و استخوان زیرین را مورد تهاجم قرار می‌دهد). ارتشاح التهابی از دست‌کم ۶ نوع سلول تشکیل شده است: سلول‌های T، سلول‌های B، سلول‌های پلاسمایی، سلول‌های دندریتی، ماست‌سل‌ها، و تعداد کمتری گرانولوسیت. سلول‌های T ۵۰-۳۰٪ ارتشاح و سلول‌های دیگر بقیه آن را تشکیل می‌دهند. سازمان‌بندی توپوگرافیک این سلول‌ها پیچیده است و در بیماران مختلف مبتلا به RA فرق می‌کند. در بیشتر موارد، لنفوسیت‌ها میان سلول‌های مقیم بافت به طور منتشر سازمان یافته‌اند؛ با این حال، در برخی از موارد، سلول‌های B، سلول‌های T و سلول‌های دندریتی ممکن است سازمان‌هایی پیچیده‌تر (مانند فولیکول‌های لنفوئید و ساختارهای شبه مرکز زایا) پدید آورند. فاکتورهای رشد مترشحه از فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژهای سینوویال موجب تشکیل رگ‌های خونی جدید در پوشش زیرین سینوویال می‌شوند که تقاضای فزاینده اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز لنفوسیت‌های ارتشاح‌یافته و بافت در حال توسعه سینوویال را تأمین می‌کنند.

صدمه ساختمانی به غضروف مینرالیزه (معدنی) و استخوان زیر غضروبی بر اثر فعالیت استئوکلاست‌ها ایجاد

می‌شود. استئوکلاست‌ها سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای هستند که از روی ظهور^۳ CD68، فسفاتاز اسیدی مقاوم به تارتрат، کاتپسین K، و گیرنده کلسی‌تونین قابل تشخیص می‌باشند. آنها در سطح مشترک پانوس - استخوان (محلی که سرانجام حفرات جذب^۴ را تشکیل می‌دهند)، ظاهر می‌شوند. این ضایعات نوعاً در محل اتصال غشای سینوویال درون سطح ضریح در کناره‌های استخوان نزدیک لبه غضروف مفصلی و در مناطق اتصال لیگامان‌ها و غلاف‌های تاندونی تجمع و تمرکز می‌یابند. این فرآیند به احتمال زیاد روشن می‌سازد که چرا ساییدگی‌های استخوانی معمولاً در نواحی رادیال مفاصل MCP مقابل مناطق اتصال تاندون‌ها، لیگامان‌های کولاترال و غشای سینوویال پدید می‌آیند. یک شکل دیگر از دست رفتن (اتلاف) استخوان استئوپنی دورمفصلی است که در مفاصل مبتلا به التهاب فعال رخ می‌دهد. این ضایعه با نازک‌شدگی شدید ترابکول‌های استخوانی در طول متافیزهای استخوان‌ها همراه است و احتمالاً بر اثر التهاب حفره مغز استخوان پدید می‌آید. این ضایعات را می‌توان در اسکن MRI مشاهده کرد، که در آن به صورت تغییرات سیگنال در مغز استخوان در نزدیکی مفاصل ملتهب پدیدار می‌شوند. خصوصیات سیگنال ضایعات فوق نشان می‌دهند که آنها پرآب با میزان اندک چربی هستند، که با بافت التهابی پررنگ مطابقت دارد. این ضایعات مغز استخوان غالباً پیش‌درآمد ساییدگی‌های استخوانی هستند. لایه استخوانی قشری (کورتيكال) که مغز استخوان را از پانوس در حال پیشروی جدا می‌کند، نسبتاً نازک و مستعد آن است که سینوویوم ملتهب درون آن نفوذ و رسوخ کند. ضایعات مغز استخوان که در اسکن MRI دیده می‌شوند، با یک واکنش استخوان آندوستومی همراهند که مشخصه آن تجمع استئوبلاست‌ها و رسوب استئوئید است. بنابراین، در سالیان اخیر، مفهوم پاتولوژی مفصل در RA بسط و توسعه یافته است تا حفره مغز استخوان را نیز در بر بگیرد. سرانجام، شکل سوم اتلاف استخوان استئوپوروز فراگیر است، که موجب نازک‌شدگی استخوان ترابکولار در سراسر بدن می‌شود.

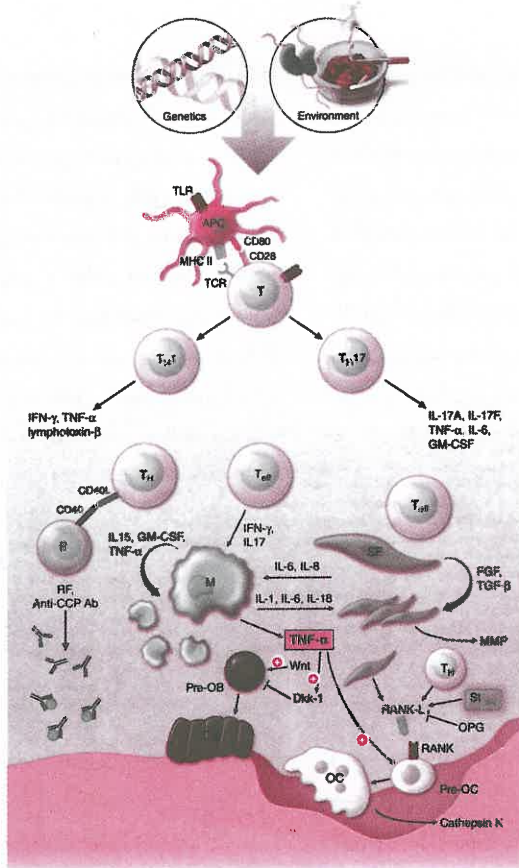
غضروف مفصلی بافتی بدون رگ متشکل از ماتریکس تخصص‌یافته‌ای از کلاژن‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و سایر

1- ultrafiltrate

2- pannus

3- expression: ظاهر سازی

4- resorption lacunae



شکل ۴-۳۸۰ مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک

التهاب و تخریب مفصل. استعداد ژنتیکی همراه با عوامل محیطی می‌توانند موجب پیدایش آرتریت روماتوئید (RA) شوند، که به دنبال آن فعال‌شدگی سلول‌های T سینوویال پدید می‌آید. سلول‌های T CD4+ توسط سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC) فعال می‌شوند؛ این روند از طریق برهم‌کنش میان گیرنده سلول‌های T و [مجموعه] MHC کلاس II - آنتی‌ژن پپتیدی (سیگنال ۱) با تحریک همزمان از طریق مسیر CD28-CD80/86 و نیز سایر مسیرها (سیگنال ۲) صورت می‌گیرد. از نظر تئوریک، لیگاند‌های اتصال‌یابنده به گیرنده‌های شبه ToIL (TLR) می‌توانند موجب فعال‌سازی بیشتر APC‌ها درون مفصل شوند. سلول‌های T CD4+ سینوویال به سلول‌های TH17 و TH1 تمایز می‌یابند، که هر یک از آنها سیتوکین‌های جداگانه خود را دارند. سلول‌های TH1 CD4+ به نوبه خود سلول‌های B را فعال می‌کنند، که برخی از آنها به سلول‌های پلاسمایی مولد اتوآنتی‌بادی تمایز می‌یابند. کمپلکس‌های ایمنی، که احتمالاً متشکل از فاکتورهای روماتوئید (RF) و آنتی‌بادی‌های ضد پپتیدهای حلقوی سیترولینه (CCP) هستند، ممکن است درون مفصل تشکیل شوند و مسیر کمپلمان را فعال و [روند] التهاب را تشدید و تقویت کنند. سلول‌های T مجری ماکروفاژها (M) و فیبروبلاست‌های سینوویال (SF) را به ترشح واسطه‌های التهاب‌زا تحریک می‌کنند، که فاکتور نکروز تومور α (TNF- α) یکی از آنها است. TNF- α میزان مولکول‌های چسبندگی بر روی سلول‌های آندوتلیال را در حد بالاتری تنظیم می‌کند، که موجب جریان

ورودی لکوسیت‌ها به مفصل می‌شود. این ماده هم‌چنین موجب تولید سایر واسطه‌های التهابی، مانند انترلوکین ۱ (IL-1)، IL-6 و فاکتور محرکه کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) می‌شود. TNF- α نقشی بسیار مهم و حیاتی در تنظیم توازن میان تخریب و ساخت استخوان دارد. این ماده میزان ظهور dickkopf-1 (DKK-1) را در حد بالاتری تنظیم می‌کند؛ DKK-1 سپس می‌تواند گیرنده‌های Wnt موجود بر روی پیش‌سازهای استئوبلاست را به درون سلول بکشد. Wnt واسطه‌ای محلول است که موجب تولید استئوبلاست‌ها (استئوبلاستوز) و ساخت استخوان می‌شود. در dRA ساخت استخوان توسط مسیر Wnt مهار می‌شود (احتمالاً بر اثر فعالیت میزان بالای DKK-1). TNF- α ، علاوه بر مهار ساخت استخوان، موجب تولید استئوکلاست‌ها (استئوکلاستوز) می‌شود. با این حال، ماده فوق به تنهایی برای القای تمایز پیش‌سازهای استئوکلاست (Pre-OC) به استئوکلاست‌های فعال شده (که از قابلیت خوردگی استخوان برخوردارند)، کافی نیست. تمایز استئوکلاست‌ها نیازمند حضور فاکتور محرکه کولونی ماکروفاژ (M-CSF) و لیگاند فعال‌گر گیرنده‌های فاکتور هسته‌ای κ B (RANKL) است، که به RANK بر سطح Pre-OC اتصال می‌یابد. درون مفصل، RANKL عمدتاً مشتق از سلول‌های استرومایی، فیبروبلاست‌های سینوویال، و سلول‌های T است. استئوپروگن (OPG) به صورت یک گیرنده تله‌ای برای RANKL عمل و بدین ترتیب [روند] استئوکلاستوز و اتلاف (از دست رفتن) استخوان را مهار می‌کند. FGF، فاکتور رشد فیبروبلاست؛ IFN، انترفرون؛ TGF، فاکتور رشد ترانسفورمان.

پروتئین‌ها است. غضروف مفصلی در چهار منطقه مجزا (مناطق سطحی، میانی، عمقی، و غضروف کلسیفیه) سازمان می‌یابد، و کندروسیت‌ها تنها جزء سلولی در این لایه‌ها هستند. پیشتر تصور می‌شد که غضروف بافتی خنثی است، اما اکنون می‌دانیم که بافتی به شدت واکنش‌ده (پاسخ‌دهنده) است که به واسطه‌های التهابی و عوامل مکانیکی واکنش نشان می‌دهد؛ عوامل اخیر، به نوبه خود، توازن میان آنابولسم و کاتابولسم غضروف را بر هم می‌زنند. در RA، مناطق آغازین تجزیه غضروف مقابل پانوس سینوویال قرار دارند. مشخصه ماتریکس غضروف اتلاف فراگیر پروتئولیکان‌ها است که در نواحی سطحی مجاور مایع سینوویال از همه جا بارزتر است. تجزیه غضروف می‌تواند در ناحیه دور کندروستی^۱ و در مناطق نزدیک استخوان زیر غضروبی نیز روی دهد.

بیماری‌زایی

مکانیسم‌های بیماری‌زای التهاب سینوویال احتمالاً ناشی از برهم‌کنش پیچیده عوامل ژنتیکی، محیطی و ایمونولوژیک هستند که موجب از تنظیم خارج شدن دستگاه ایمنی و فروپاشی روند تحمل خودی می‌شود (شکل ۴-۳۸۰). این که دقیقاً چه چیز این رویدادهای آغازین را به راه می‌اندازد و کدام عوامل ژنتیکی و محیطی دستگاه ایمنی را مختل می‌کنند، همچنان یک معما است. با این حال، یک تصویر مولکولی دقیق و مفصل از مکانیسم‌های زمینه‌ساز پاسخ التهابی مزمن و تخریب غضروف مفصلی و استخوان در حال پدیدار شدن است.

در RA، زودرس‌ترین مرحله پیش‌بالینی قابل تشخیص فروپاشی روند تحمل خودی است. این یافته که اتوآنتی‌بادی‌ها، مانند RF و آنتی‌بادی‌های ضد CCP، ممکن است مدت‌ها پیش از مرحله بالینی در سرم بیماران یافت شوند، نظریه فوق را تأیید می‌کند. با این حال، اهداف آنتی‌ژنی آنتی‌بادی‌های ضد CCP و RF محدود به مفصل نیستند، و نقش آنها در پاتوژنز بیماری همچنان فرضی و احتمالی است. آنتی‌بادی‌های ضد CCP بر علیه پپتیدهای دایمیناته عمل می‌کنند؛ این پپتیدها از جرح و تعدیل‌های پس‌ترجمه‌ای^۲ توسط آنزیم PADI4 پدید می‌آیند. آنتی‌بادی‌های فوق مناطق حاوی سیترولین چندین پروتئین

ماتریکسی مختلف (شامل فیلاگرین، کراتین، فیبرینوژن، و ویمنتین) را مورد شناسایی قرار می‌دهند و در مایع مفصلی در مقایسه با سرم به میزان بیشتری یافت می‌شوند. اتوآنتی‌بادی‌های دیگر در تعداد اندکی از بیماران مبتلا به RA یافت شده‌اند، اما در انواع دیگر آرتریت نیز وجود دارند. آنها به گروه متنوعی از اتوآنتی‌ژن‌ها، شامل کلاژن نوع II، gp-39 غضروف انسان، آگرکان، کالپاستاتین، BiP (پروتئین اتصال‌یابنده به ایمونوگلوبولین)، و گلوکز - ۶ - فسفات ایزومراز، اتصال می‌یابند.

از نظر تئوریک، محرک‌های محیطی و سایر عوامل می‌توانند اثر همدیگر را تشدید و تقویت کنند و موجب پیدایش التهاب در RA شوند. در افراد سیگاری میزان سیترولینه کردن پروتئین‌ها در مایع نایژه‌ای - آلوئولی بیش از افراد غیرسیگاری است. بنابراین، تصور می‌شود که قرارگیری درازمدت در معرض دود توتون می‌تواند موجب سیترولینه کردن پروتئین‌های سلولی در ریه‌ها و افزایش میزان ظهور اپی‌توپ جدیدی شود که از توانایی ایجاد واکنش‌دهی بر علیه خود برخوردار است، که به نوبه خود موجب پیدایش کمپلکس‌های ایمنی و التهاب مفصل می‌شود. قرارگیری در معرض غبار سیلیکون و روغن معدنی (که اثرات کمکی دارد) نیز، با افزایش خطر ابتلا به آرتریت روماتوئید anti-CCP - مثبت ارتباط داده شده است.

چگونه ممکن است میکروب‌ها یا فرآورده‌های آنها در رویدادهای آغازگر RA نقش داشته باشند؟ دستگاه ایمنی، به کمک گیرنده‌های T مانند (TLRها^۳)، نسبت به وجود عفونت‌های میکروبی حساس و گوش به زنگ است. ۱۰ عدد TLR در انسان وجود دارند که تعداد زیادی از فرآورده‌های میکروبی - شامل لیپوپلی‌ساکاریدهای سطح سلولی باکتریایی و پروتئین‌های شوک حرارتی (TLR4)، لیپوپروتئین‌ها (TLR2)، و ویروس‌های حاوی RNA دورشته‌ای (TLR3)، و CpG DNA متیله‌نشده باکتری‌ها (TLR9) - را مورد شناسایی قرار می‌دهند. TLRهای شماره ۲ و ۳ و ۴ به فراوانی توسط فیبروبلاست‌های سینوویال در مراحل اولیه RA ظهور می‌یابند، و هنگامی که به لیگاند‌هایشان متصل می‌شوند میزان تولید سیتوکین‌های التهاب‌زا را در حد

۱- ناحیه اطراف کندروستی: perichondrocytic zone

۲- posttranslational modifications: تغییراتی که پس از روند ترجمه

پروتئین‌ها صورت می‌گیرند.

۳- Toll-like receptors: گیرنده‌های شبیه تیر تلگراف (یا حرف T)

T⁺CD4 در پاتوژن این بیماری نقش دارد. دوم آن که سلول‌های T حافظه‌ای^۳ CD4⁺ در بافت سینوویال بیماران مبتلا به RA به فراوانی یافت می‌شوند و می‌توانند از طریق "همدستی‌شان" در این زمینه نقش داشته باشند. سوم آن که مشخص شده است که سلول‌های T⁺CD4 در به‌راه‌اندازی آرتريت در مدل‌های جانوری نقش مهمی دارند. چهارم آن که برخی از (اما نه همه) درمان‌های معطوف به سلول T، در این بیماری تأثیر بالینی از خود نشان داده‌اند. با در نظر گرفتن کلیه موارد فوق، این گروه از شواهد دلالت بر آن دارند که سلول‌های T⁺CD4 نقش مهمی در هماهنگ‌کردن پاسخ التهابی مزمن در RA بازی می‌کنند. با این حال، سایر انواع سلول، مانند سلول‌های T⁺CD8، سلول‌های کشنده فطری (NK) و سلول‌های B، در بافت سینوویال وجود دارند و نیز می‌توانند پاسخ‌های بیماریزا را تحت تأثیر قرار دهند.

در مفصل روماتوئید، از طریق مکانیسم‌های تماس سلول به سلول و رهاسازی واسطه‌های (مدیاتورهای) محلول، سلول‌های T فعال شده ماکروفاژها و سینوویوسیت‌های شبه‌فیبروبلاست را وادار به تولید واسطه‌های التهاب‌زا و پروتئازهایی می‌کنند که پاسخ التهابی سینوویال را پیش می‌برند و غضروف و استخوان را تخریب می‌کنند. روند فعال‌شدگی سلول T⁺CD4 وابسته به دو سیگنال است: (۱) اتصال گیرنده سلول T به پپتید - MHC موجود بر روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن^۴، و (۲) اتصال CD28 به CD80/86 بر روی سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن. سلول‌های T⁺CD4 هم‌چنین به سلول‌های B مدد می‌رسانند که، به نوبه خود، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که می‌توانند التهاب بیشتری در مفصل پدید آورند. مدل قبلی معطوف به سلول T برای بیماریزایی RA بر اساس یک الگوی مبتنی بر T_H1 قرار داشت، که حاصل مطالعاتی بود که نشان می‌دادند سلول‌های T⁺CD4 یاور (T_H) به زیرگروه‌های T_H1 و T_H2 تمایز می‌یابند که هر کدام سیتوکین‌های مشخص مربوط به خود را دارند. سلول‌های T_H1 عمدتاً آنترفرون γ (IFN- γ)، لنفوتوکسین β و TNF- α تولید می‌کنند، در حالی که سلول‌های T_H2 عمدتاً IL-4، IL-5، IL-6، IL-10 و IL-13 ترشح می‌کنند. کشف زیرگروه دیگری از سلول‌های T_H (یعنی رده T_H17) که اخیراً صورت

بالا‌تری تنظیم می‌کنند. اگرچه این رویدادها می‌توانند مسیرهای التهابی را در RA تقویت کنند، ولی نقش خاصی برای TLRها در پاتوژن بیماری مشخص نشده است.

بیماریزایی RA بر اساس این مفهوم قرار دارد که سلول‌های T خودواکنش‌ده پاسخ التهابی مزمن را پیش می‌برند. از نظر تئوریک، سلول‌های T خودواکنش‌ده در RA می‌توانند حاصل گزینش مرکزی (تیموسی) غیرطبیعی بر اثر وجود نقایصی در روند ترمیم DNA (که موجب یک عدم توازن میان مرگ و زندگی سلول T می‌شوند) یا وجود نقایصی در دستگاه پیام‌رسانی سلول (که آستانه فعال‌شدگی سلول T را پایین می‌آورند)، باشند. به همین طریق، گزینش غیرطبیعی موجودی سلول T در محیط می‌تواند موجب فروپاشی روند تحمل در سلول T شود. مطالعات مربوط به آرتريت در موش‌ها حامی اصلی این نظریات هستند. گزینش تیموسی غیرطبیعی سلول‌های T یا نقص مسیرهای آپوپتوزی که روند مرگ سلول را تنظیم می‌کنند، در بیماران مبتلا به RA به اثبات نرسیده است. دست‌کم یک تحریک آنتی‌ژنی درون مفصل محتمل به نظر می‌رسد، زیرا سلول‌های T در سینوویوم دارای یک فنوتیپ در سطح خویش هستند که نشانگر برخورد پیشین با آنتی‌ژن است و نیز شواهد توسعه (تزايد) دودمانی^۱ را از خود بروز می‌دهند. جالب توجه آن که سلول‌های T خون محیطی در بیماران مبتلا به RA ردپایی (اثری) از پیری زودرس نشان می‌دهند که عمدتاً سلول‌های T ساده و تازه‌کار^۲ (غیرورزیده و بی‌تجربه) را مبتلا می‌کند. در این مطالعات، چشم‌گیرترین یافته‌ها از دست‌رفتن سکانس‌های تلومتریکی و کاهش خروجی (برون‌ده) سلول‌های T جدید از تیموس بوده‌اند. با وجود جذاب و فریبنده‌بودن [نظریه مذکور]، مشخص نیست چگونه ناهنجاری‌های فراگیر سلول T می‌توانند یک بیماری سیستمیک پدید آورند که مشخصه اصلی آن سینوویت است. شواهد قابل توجهی در تأیید نقش سلول‌های T⁺CD4 در بیماریزایی RA وجود دارند. نخست آن که گیرنده مشترک CD4 موجود بر سطح سلول‌های T به مناطق غیرواریان بر روی مولکول‌های MHC کلاس II اتصال یافته، کمپلکس MHC - پپتید - گیرنده سلول T را در خلال روند فعال‌شدگی سلول T تثبیت و پایدار می‌کند. از آنجا که وجود SE بر روی مولکول‌های MHC کلاس II یک عامل خطر ساز برای RA است، می‌توان فرض کرد که روند فعال‌شدگی سلول

1- clonal expansion

2- naïve T cells

3- memory T cells

4- antigen-presenting cells

گرفت، دیدگاه‌های ما را دربارهٔ بیماری‌زایی RA متحول کرده است. در انسان، سلول‌های T ساده و تازه کار (naïve) بر اثر قرارگیری در معرض فاکتور رشد ترانسفورمان β (TGF- β)، IL-1، IL-6 و IL-23 به سلول‌های TH17 تمایز می‌یابند. سلول‌های TH17، پس از تحریک، گروهی از واسطه‌های التهاب‌زا مانند IL-17، IL-21، IL-22، TNF- α ، IL-26، IL-6 و فاکتور محرکهٔ کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) را ترشح می‌کنند. هم‌اکنون شواهد قابل توجهی در انسان و حیوان هر دو وجود دارند که نشان می‌دهند IL-17 نقش مهمی نه تنها در پیشبرد التهاب مفصل بلکه هم‌چنین در تخریب غضروف و استخوان زیر غضروفی دارد.

دستگاه ایمنی مکانیسم‌هایی را برای خنثی‌سازی (تعدیل) واکنش‌های التهابی احتمالی مضر پدید آورده است که با واسطهٔ اجزای ایمنی صورت می‌پذیرند و توسط عوامل عفونی و سایر عوامل آغازگر برانگیخته می‌شوند. سلول‌های T تنظیم‌گر^۱ (Treg)، که در تیموس تولید و در محیط بر آن داشته می‌شوند تا روند التهاب با واسطهٔ اجزای ایمنی را سرکوب کنند، در میان این عوامل تنظیم‌گر منفی قرار دارند. مشخصهٔ آنها ظهور سطحی CD25 و فاکتور نسخه‌برداری جعبه چنگک^۲ (FOXP3) P3 است؛ این سلول‌ها از طریق تماس با سایر سلول‌های ایمنی و ترشح سیتوکین‌های مهار، مانند TGF- β ، IL-10 و IL-35، روند تحمل غالب^۳ را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. به نظر می‌رسد که این سلول‌ها ناهمگن (غیریکدست) هستند و از توانایی سرکوب رده‌های جداگانه‌ای از واکنش ایمنی (TH1، TH2، TH17) برخوردارند. در RA، داده‌های مبنی بر آن که شمار این سلول‌ها در مقایسه با افراد شاهد سالم طبیعی کمتر است متناقض و غیرقطعی هستند. اگرچه برخی از شواهد تجربی دلالت بر آن دارند که فعالیت سرکوبگری Treg به دلیل ظهور مختل و بی‌تأثیر آنتی‌ژن شمارهٔ ۴ نفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) از میان رفته است، ولی ماهیت نقائص Treg در RA (در صورت وجود) هنوز نامشخص است.

سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، آنتی‌بادی‌ها، و سیگنال‌های خطر درون‌زاد به گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌های ایمنی اتصال می‌یابند و آشناسازی از رویدادهای سیگنال‌دهی (پیام‌رسانی) درون سلولی را به راه می‌اندازند که می‌توانند واکنش التهابی را تشدید و تقویت کنند. مولکول‌های

پیام‌رسان و همتهای اتصال‌یابندهٔ آنها در این مسیرها هدف داروهایی با مولکول کوچک هستند که جهت مختل کردن روند انتقال سیگنال و وقفهٔ این قوس‌های التهابی تقویت‌کننده طراحی شده‌اند. نمونه‌های مولکول‌های پیام‌رسان در این مسیرهای التهابی مهم و حیاتی عبارتند از: جانوس کیناز (JAK) / ناقلین سیگنال و فعال‌گرهای [روند] نسخه‌برداری (STAT^۴)، تیروزین کیناز طحال (Syk)، پروتئین کینازهای فعال‌شده توسط میتوزن (MAPK^۵)، و فاکتور هسته‌ای κ B (NF- κ B). این مسیرها تعامل (ارتباط) قابل توجهی نشان می‌دهند و در بسیاری از انواع سلول‌ها یافت می‌شوند. برخی از ناقلین سیگنال، مانند JAK3 عمدتاً در سلول‌های خونساز ظهور می‌یابند و نقش مهمی در واکنش التهابی در RA ایفا می‌کنند.

سلول‌های B فعال‌شده نیز نقش مهمی در پاسخ التهابی مزمن بازی می‌کنند. سلول‌های B سلول‌های پلاسمایی را پدید می‌آورند که، به نوبهٔ خود، آنتی‌بادی‌ها (شامل RF و آنتی‌بادی‌های ضد CCP) را تولید می‌کنند. RF‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی بزرگی درون مفصل تشکیل دهند که، از طریق ثابت‌سازی کمپلمان و پیشبرد روند رها سازی جاذب‌های شیمیایی^۶ و کموکین‌های التهاب‌زا، در فرآیند بیماری‌زا نقش دارند. در مدل‌های موشی آرتریت، کمپلکس‌های ایمنی حاوی RF و نیز کمپلکس‌های ایمنی حاوی anti-CCP و مکانیسم‌های دیگر با تقویت اثر همدیگر موجب تشدید پاسخ التهابی سینوویال می‌شوند.

RA غالباً یک بیماری ناشی از ماکروفاژ محسوب می‌شود، زیرا این نوع سلول منبع اصلی و عمدهٔ سیتوکین‌های التهاب‌زا درون مفصل است. سیتوکین‌های التهاب‌زای اصلی که از ماکروفاژهای سینوویال آزاد می‌شوند عبارتند از TNF- α ، IL-1، IL-6، IL-12، IL-15، IL-18 و IL-23. فیبروبلاست‌های سینوویال (سلول‌های عمدهٔ دیگر در این محیط خرد^۷) سیتوکین‌های IL-1 و IL-6 و نیز TNF- α تولید می‌کنند. TNF- α یکی از سیتوکین‌های اصلی در پاتوبیولوژی التهاب سینوویال است، و میزان مولکول‌های چسبندگی بر روی سلول‌های آندوتلیال را در حد بالاتری

1- regulatory T cells 2- forkhead box
3- dominant tolerance
4- Signal Transducers & Activators of Transcription
5- mitogen-activated protein kinases
6- chemoattractants 7- microenvironment

جدول ۱-۳۸۰

معیارهای طبقه‌بندی برای آرتريت روماتويد

امتیاز		
۰	۱ مفصل بزرگ (شانه، آرنج، هیپ، زانو، مچ پا)	درگیری مفصل
۱	۲-۱۰ مفصل بزرگ	
۲	۳-۱ مفصل کوچک (PIP, MCP, IP انگشت شست دست، MTP, مچ دست)	
۳	۴-۱۰ مفصل کوچک	
۵	۱۰ < مفصل (دست کم ۱ مفصل کوچک)	
۰	RF منفی و ACPA منفی	سرولولوزی
۲	عیار مثبت پایین RF یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP (≥ 3 برابر ULN)	
۳	عیار مثبت بالای RF یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP (< 3 برابر ULN)	
۰	CRP طبیعی و ESR طبیعی	واکنش‌گرهای مرحله حاد
۱	CRP غیرطبیعی یا ESR غیرطبیعی	
۰	> 6 هفته	مدت نشانه‌ها
۱	≤ 6 هفته	

توجه: هدف این معیارها طبقه‌بندی بیماران تازه رجوع کرده‌ای است که دست کم ۱ مفصل دچار سینوویت بالینی قطعی دارند که بیماری دیگری آن را بهتر توجیه نمی‌کند. امتیاز ≤ 6 لازمه تشخیص RA قطعی است.

اختصارات: ACPA، آنتی‌بادی‌های ضد پپتید سیترویلین؛ CCP، پپتیدهای حلقوی سیترویلین؛ CRP، پروتئین واکنشی؛ ESR، سرعت رسوب آریتروسیت؛ IP، مفصل بین‌بندی؛ MCP، مفصل متاکارپوفالانژیال؛ MTP، مفصل متاتارسوفالانژیال؛ PIP، مفصل بین‌بندی پروگزیمال؛ RF، فاکتور روماتوئید؛ ULN، حداکثر میزان طبیعی.

برای استئوکلاست‌ها عمل می‌کنند و، پس از قرارگیری در معرض فاکتور محرکه کولونی ماکروفاژ (M-CSF) و RANKL، به هم می‌پیوندند تا پلی‌کاریون‌هایی به نام پیش‌استئوکلاست^۱ ایجاد کنند. این سلول‌های پیش‌ساز دستخوش تمایز بیشتری گشته، به استئوکلاست‌ها با غشای ناهموار و چین‌دار شاخص‌شان تبدیل می‌شوند. سیتوکین‌هایی مانند TNF- α ، IL-1، IL-6 و IL-17 میزان ظهور RANKL در مفصل را افزایش می‌دهند و بدین ترتیب روند تولید استئوکلاست‌ها را پیش می‌برند. استئوکلاست‌ها نیز کاتپسین K را ترشح می‌کنند؛ ماده‌ی اخیر یک سیستمین پروتئاز است که از طریق شکستن کلاژن ماتریکس استخوان را تجزیه می‌کند. تحریر استئوکلاست‌ها هم‌چنین در روند از دست رفتن (اتلاف) فراگیر استخوان و استئوپوروز نقش دارد.

افزایش میزان اتلاف استخوان فقط بخشی از فرایند مربوطه در RA است، زیرا کاهش تشکیل استخوان نیز نقشی مهم و حیاتی در روند قالب‌گیری مجدد استخوان^۲ در

تنظیم و جریان ورودی لکوسیت‌ها درون محیط خُرد سینوویال را برقرار می‌کند و تداوم می‌بخشد. این ماده هم‌چنین فیبروبلاست‌های سینوویال را فعال می‌کند، روند رگ‌زایی را تحریک می‌کند، مسیرهای حساس‌کننده گیرنده درد را راه می‌اندازد، و روند تولید استئوکلاست‌ها را پیش می‌برد. فیبروبلاست‌ها متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPها) و نیز پروتئازهای دیگری را ترشح می‌کنند که عمدتاً مسئول تلاشی غضروف مفصلی هستند.

روند فعال‌شدگی استئوکلاست‌ها در محل پانوس کاملاً وابسته به وجود ساییدگی کانونی استخوان است. لیگاند فعال‌گر گیرنده‌ای فاکتور هسته‌ای κB (RANKL) توسط سلول‌های استرومایی، فیبروبلاست‌های سینوویال و سلول‌های T ظهور می‌یابد. RANKL، پس از اتصال به گیرنده‌اش بر روی اجداد استئوکلاست (RANK)، موجب تمایز استئوکلاست‌ها و جذب (خوردگی) استخوان می‌شود. فعالیت RANKL توسط استئوپروتگرین (OPG) تنظیم می‌شود؛ ماده‌ی اخیر یک گیرنده به دام اندازنده RANKL است که تشکیل استئوکلاست‌ها را متوقف می‌کند. سلول‌های منوسیتی در سینوویوم به صورت پیش‌سازهایی

1- preosteoclast: پره‌استئوکلاست

2- bone remodeling

روماتوئید یا صدمه مفصلی در رادیوگرافی در معیارهای طبقه‌بندی جدیدتر در نظر گرفته نمی‌شود، زیرا یافته‌های فوق به‌ندرت در مراحل اولیه RA پدید می‌آیند. تأکید بر این نکته اهمیت دارد که معیارهای جدید ACR-EULAR مربوط به سال ۲۰۱۰ "معیارهای طبقه‌بندی" هستند نه "معیارهای تشخیصی"، و به تشخیص زودرس بیماری‌رانی که احتمال پیدایش یک بیماری مزمن همراه با سینوویت و صدمه مفصلی پابرجا نزد آنان بالا است کمک می‌کنند. وجود ندول‌های زیرپوستی یا ساییدگی‌های مفصلی در رادیوگرافی می‌تواند در مراحل بعدی بیماری تشخیص را روشن کند.

تظاهرات آزمایشگاهی

در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی سیستمیک مانند RA اغلب افزایش شاخص‌های غیراختصاصی التهاب مانند ESR یا CRP یافت می‌شود. تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد CCP و RF در سرم در تمایز RA از سایر بیماری‌های پلی‌آرتیکولار اهمیت دارد، هرچند RF فاقد ویژگی^۳ تشخیصی است و ممکن است همراه با سایر بیماری‌های التهابی مزمن که آرتریت جزء تظاهرات بالینی آنها است، دیده شود.

ایزوتیپ‌های IgM، IgG و IgA از RF در سرم بیماران مبتلا به RA وجود دارند، اگرچه IgM ایزوتیپی است که در بیشتر موارد توسط آزمایشگاه‌های تجاری اندازه‌گیری می‌شود. RF IgM در سرم ۸۰-۷۵٪ بیماران مبتلا به RA یافت شده است؛ بنابراین، نتیجه منفی وجود این بیماری را رد نمی‌کند. این فاکتور همچنین در سایر بیماری‌های بافت همبند، مانند سندرم شوگرن اولیه، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، و کرابوگلوبولینمی مختلط اساسی نوع II و نیز عفونت‌های مزمن مانند آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد و هپاتیت B و C یافت می‌شود. RF همچنین در سرم ۵-۱٪ افراد سالم قابل تشخیص است.

وجود آنتی‌بادی‌های ضد CCP در سرم تقریباً به همان اندازه RF سرم برای تشخیص RA حساسیت دارد. اما، ویژگی (اختصاصی بودن) آن برای تشخیص به ۹۵٪ می‌رسد؛ بنابراین، نتیجه مثبت آزمون آنتی‌بادی‌های ضد CCP در مراحل اولیه یک آرتریت التهابی برای تمایز RA از سایر

مناطق التهاب دارد. شواهد اخیر نشانگر آنند که التهاب جلوی تشکیل استخوان را می‌گیرد. سیتوکین التهاب‌زای TNF- α ، از طریق افزایش میزان ظهور dickkopf-1 (DDK-1)، نقشی مهم و کلیدی در سرکوب فعالانه تشکیل استخوان بازی می‌کند. DDK-1 یکی از مهارگرهای مهم مسیر Wnt است (این مسیر روند تمایز استئوبلاست‌ها و تشکیل استخوان را پیش می‌برد). دستگاه Wnt خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های محلول است که به گیرنده‌های سطح سلولی به نام پروتئین‌های چین و شکن‌دار^۱ و پروتئین‌های مربوط به گیرنده LDL (LRPها)^۲ اتصال می‌یابند و روند رشد سلول را پیش می‌برند. در جانوران، افزایش میزان DDK-1 با کاهش تشکیل استخوان همراه است، در حالی که مهار DDK-1 از صدمه ساختمانی در مفصل جلوگیری می‌کند. پروتئین‌های Wnt همچنین موجب تشکیل OPG و بدین ترتیب توقف جذب استخوان می‌شوند، که بر نقش کلیدی آنها در تنظیم دقیق توازن میان جذب و تشکیل استخوان تأکید دارد.

تشخیص

تشخیص بالینی RA عمدتاً براساس علائم و نشانه‌های یک آرتریت التهابی مزمن قرار دارد، و بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک اطلاعات تکمیلی مهمی در اختیار می‌گذارند. در سال ۲۰۱۰، در یک بررسی مشترک از سوی "کالج روماتولوژی آمریکا" (ACR) و "اتحادیه ضد روماتیسم اروپا" (EULAR) معیارهای طبقه‌بندی ACR برای RA مربوط به سال ۱۹۸۷ مورد بازنگری قرار گرفتند؛ هدف این بازنگری بهبود روند تشخیص زودرس بیماری به منظور شناسایی بیمارانی بود که می‌توانستند از تجویز زودرس درمان تعدیل‌گر بیماری سود ببرند (جدول ۱-۳۸۰). معیارهای اخیراً بازنگری‌شده امتیاز ۱۰-۰ را در بر می‌گیرند، و امتیاز ≤ 6 تشخیص RA قطعی را مطرح می‌کند. معیارهای طبقه‌بندی جدید از جهات مختلف با مجموعه معیارهای قدیمی‌تر تفاوت دارند. یکی از موارد مطرح‌شده در معیارهای جدید وجود آنتی‌بادی‌های ضد CCP (که ACPA یا آنتی‌بادی‌های ضد پپتید سیتروولینه نیز نامیده می‌شوند) در سرم است، که میزان ویژگی (اختصاصی بودن) آن برای تشخیص RA از وجود فاکتور روماتوئید بیشتر است. همچنین وجود ندول‌های

۱- frizzled: تاب‌دار، فردار

۲- LDL receptor-related proteins

۳. specificity: اختصاصی بودن

فزاینده‌ای در پیشه بالینی روماتولوژی برای تشخیص سینوویت و ساییدگی استخوانی به کار می‌رود.

رادیوگرافی ساده یافته رادیوگرافیک آغازین در RA به طور کلاسیک استئوپنی جنب مفصلی است. با این حال، در عمل، تشخیص این یافته در عکس‌های ساده و به‌ویژه در عکس‌برداری‌های جدیدتر دیجیتال دشوار است. یافته‌های دیگر در عکس ساده عبارتند از تورم بافت نرم، از دست‌رفتن مقارن فضای مفصلی، و ساییدگی‌های زیرغضروفی، که بیشتر در مچ دست و پنجه دست (MCPها و PIPها) و پنجه پا (MTPها) یافت می‌شوند. در پنجه پا، غالباً نخست سطح جانبی (لاترال) MTP پنجم مورد هدف قرار می‌گیرد، اما در همان زمان سایر مفاصل MTP نیز می‌توانند مبتلا باشند. تصویربرداری با پرتو X در مراحل پیشرفته RA می‌تواند نشانگر علایم تخریب شدید، شامل نیمه‌دورفتگی و کلاپس مفصل، باشد (شکل ۵-۳۸۰).

MRI از بیشترین حساسیت برای تشخیص سینوویت و افوزیون‌های مفصلی و نیز تغییرات زودرس استخوان و مغز استخوان برخوردار است. این ناهنجاری‌های بافت نرم اغلب پیش از آن که تغییرات استخوانی در رادیوگرافی پدیدار شوند، روی می‌دهند. وجود اِدم مغز استخوان یکی از علایم زودرس بیماری التهابی مفصل محسوب می‌شود و می‌تواند پیدایش بعدی ساییدگی‌ها در رادیوگرافی ساده و نیز اسکن MRI را پیش‌بینی کند. هزینه و دسترس‌پذیر بودن MRI عوامل اصلی هستند که کاربرد بالینی معمول و روزمره آن را محدود می‌کنند.

سونوگرافی سونوگرافی، شامل داپلر رنگی قدرتی^۱، می‌تواند ساییدگی‌های بیشتری را نسبت به رادیوگرافی ساده تشخیص دهد (به‌ویژه در مفاصلی که به آسانی در دسترس هستند). این روش همچنین می‌تواند به گونه‌ای قابل اعتماد سینوویت (شامل افزایش میزان رگ‌های مفصل دال بر التهاب) را تشخیص دهد. کارایی سونوگرافی وابسته به تجربه و مهارت اپراتور آن است؛ اما این روش مزایایی در بر دارد که عبارتند از قابلیت حمل، نبود اشعه، و هزینه پایین در مقایسه با MRI. عوامل فوق سونوگرافی را به ابزار بالینی جذاب و

آشکال آرتريت مفيد است. انجام همزمان آزمایش برای RF و آنتی‌بادی‌های ضد CCP ارزش بیشتری دارد، زیرا در برخی از بیماران مبتلا به RA نتیجه RF مثبت اما نتیجه anti-CCP منفی است و برعکس. وجود RF یا آنتی‌بادی‌های ضد CCP از نظر پیش‌آگهی نیز ارزش دارد، و آنتی‌بادی‌های ضد CCP بیشترین ارزش را در پیش‌گویی فرجام‌های بدتر بیماری دارند.

آنالیز مایع سینوویال

مایع سینوویال در بیماران مبتلا به RA نوعاً نشانگر یک حالت التهابی است. شمار سلول‌های سفید خون (WBC) در مایع سینوویال می‌تواند بسیار متفاوت باشد، اما عموماً $50,000 - 500,000 / \mu^3$ است (در مقایسه با $< 2000 / \mu^3$ برای یک اختلال غیرالتهابی مانند استئوآرتروز). برخلاف بافت سینوویال، نوع فراوان و غالب سلول در مایع سینوویال نوتروفیل است. از نظر بالینی، آنالیز مایع سینوویال از بیشترین ارزش جهت مسجل‌کردن یک آرتريت التهابی (در مقابل استئوآرتروز) برخوردار است، و در عین حال عفونت یا آرتريت‌های ناشی از بلور مانند نقرس یا نقرس کاذب (فصل ۳۹۵) را رد می‌کند.

تصویربرداری از مفصل

تصویربرداری از مفصل وسیله‌ای ارزشمند برای نه فقط تشخیص RA بلکه همچنین پی‌گیری پیشرفت هرگونه صدمه مفصلی است. عکس ساده متداول‌ترین روش تصویربرداری است، اما ارزش آن محدود به آشکارسازی ساختمان‌های استخوانی و استنتاج‌هایی درباره وضعیت غضروف مفصلی بر اساس میزان کاهش فاصله مفصلی است. تکنیک‌های MRI و سونوگرافی این ارزش اضافی را در بر دارند که می‌توانند تغییرات بافت‌های نرم مانند سینوویت، تنوسینوویت و افوزیون‌ها را تشخیص دهند و نیز حساسیت بیشتری در تشخیص ناهنجاری‌های استخوانی دارند. معمولاً در طب بالینی جهت تشخیص و پایش (تحت‌نظرگیری) مفاصل مبتلا به عکس‌های ساده تکیه می‌شود. با این حال، در برخی موارد خاص و منتخب، MRI و سونوگرافی می‌توانند اطلاعات تشخیصی اضافه‌ای فراهم کنند که روند تصمیم‌گیری بالینی را هدایت می‌کنند. سونوگرافی عضلانی - استخوانی با داپلر قدرتی به میزان



شکل ۵-۳۸۰ رادیوگرافی نشانگر پیشروی ساییدگی‌ها بر روی مفصل بین بندی پروگزیمال است.

پرطرفداری تبدیل کرده‌اند.

سیر بالینی

سیر (تاریخچه) طبیعی RA پیچیده و تحت تأثیر تعدادی از عوامل از جمله سن شروع [بیماری]، جنس، ژنوتیپ، فنوتیپ (یعنی تظاهرات خارج مفصلی یا واریان‌های RA)، و اختلالات زمینه‌ای همزمان است، که موجب می‌شود این بیماری حقیقتاً ناهمگن (غیریکدست) باشد. راه ساده‌ای برای پیش‌بینی سیر بالینی بیماری وجود ندارد. توجه به این نکته اهمیت دارد که ۱۰٪ بیماران مبتلا به آرتریت التهابی که واجد معیارهای طبقه‌بندی ACR برای RA هستند، در عرض ۶ ماه یک پسرقت خودبه‌خود پیدا خواهند کرد (به‌ویژه بیماران سرونکاتیو). با این حال، قسمت عمده بیماران الگویی از فعالیت مداوم و پیشرونده بیماری نشان خواهند داد که شدت آن با گذشت زمان کم و زیاد می‌شود. اقلیتی از بیماران دارای حملات انفجاری متناوب و راجعه آرتریت التهابی خواهند بود که دوره‌هایی از خاموشی (عدم فعالیت) بیماری میان آنها قرار گرفته‌اند. سرانجام، در تعداد اندکی از بیماران بدشانس ممکن است شکلی تهاجمی از RA همراه با پیشروی سخت و رامنشدنی بیماری مفصلی شدید ساییده رخ دهد، اگرچه این سیر به‌شدت تخریبی با پیدایش درمان‌های بیولوژیک جدید شیوع کمتری یافته است.

ناتوانی، که بر اساس "پرسش‌نامه ارزیابی سلامت"

(HAQ)^۱ اندازه‌گیری می‌شود، در صورت مهار ضعیف و ناکافی فعالیت بیماری و پیشروی آن با گذشت زمان به‌تدریج بدتر می‌شود. ناتوانی می‌تواند ناشی از هم یک جزء وابسته به فعالیت بیماری که با درمان بالقوه برگشت‌پذیر است و هم یک جزء وابسته به صدمه مفصلی به دلیل اثرات تجمعی و عمدتاً برگشت‌ناپذیر تجزیه غضروف و استخوان باشد. در اوایل سیر بیماری، شدت التهاب مفصل شاخص اصلی و عمده میزان ناتوانی است، در حالی که در مراحل بعدی بیماری، میزان صدمه مفصل عامل اصلی تعیین‌کننده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که بیش از نصف بیماران مبتلا به RA ۱۰ سال پس از آغاز بیماری‌شان قادر به کارکردن نیستند؛ با این حال، اخیراً با استفاده از درمان‌های جدیدتر و مداخله درمانی در مراحل زودرس‌تر بیماری افزایش کارایی و کاهش میزان غیبت از کار گزارش شده است.

میزان کلی مرگ و میر در RA دو برابر جمعیت عمومی است، و بیماری ایسکمیک قلب شایع‌ترین علت مرگ است و پس از آن عفونت قرار دارد. میانگین امید به زندگی به طور متوسط در مردان ۷ سال و در زنان ۳ سال کمتر از افراد شاهد است. بیمارانی که خطر کاهش طول عمر در آنها بیشتر است عبارتند از افراد با درگیری سیستمیک خارج مفصلی، کاهش ظرفیت کارکردی، وضعیت اجتماعی - اقتصادی ضعیف، سطح پایین آموزش (سواد)، و مصرف درازمدت پردنیزون.

درمان آرتریت روماتوئید

میزان فعالیت بالینی بیماری در مبتلایان به RA نشانگر میزان (بار) کلی التهاب و متغیری است که بیشترین تأثیر را بر تصمیمات درمانی دارد. التهاب مفصل عامل پیشران اصلی صدمه مفصل و مهم‌ترین علت ناتوانی کارکردی بیمار در مراحل اولیه بیماری است. شاخص‌های ترکیبی مختلفی برای ارزیابی فعالیت بالینی بیماری ابداع شده‌اند. معیارهای بهبود ۲۰، ۵۰ و ۷۰ ACR [که معادل ۲۰٪، ۵۰٪ و ۷۰٪ بهبود در تعداد مفاصل مبتلا، ارزیابی پزشک/ بیمار از فعالیت بیماری، مقیاس درد، سطح سرمی واکنش‌گرهای مرحله حاد (CRP یا ESR)، و ارزیابی کارکردی ناتوانی با استفاده از یک پرسش‌نامه خودساخته توسط بیمار هستند]؛ یک شاخص ترکیبی با متغیر^۲ پاسخ دوشاخه هستند. معیارهای بهبود

1- health assessment questionnaire

2- variable: پارامتر

جدول ۲-۳۸۰						
دارو						
دوز						
عوارض سفي و جيم						
سايبر اثرات جانبي						
شايع						
ايريامي اوليه						
پايش (تحت نظر گيري)						
جدول ۲-۳۸۰ دارو دوز عوارض سفي و جيم سايبر اثرات جانبي شايع ايريامي اوليه پايش (تحت نظر گيري)						
هيدروکسی کلروکین	۲۰-۴۰ mg (۶/dmg/kg \geq)	آسيب برگشتناپذير شبکيه سميت قلبي ديسکرازي خوني	تهوع اسهال سردرد راش	معاينه چشم در افراد بالای ۴۰ سال يا در صورت وجود بيماري بيشين چشم	آزمون ميلان ديد و فوندوسکوپي هر ۱۲ ماه	ازمون
سولفاسالازين	آغازين: ۵۰ mg خوراكي دوبار در روز بگه‌دارنده: ۱۵۰-۱۰۰۰ mg دو بار در روز	گرايولوسيتوني کم‌خوني هموليتیک (همراه با کمبود G6PD)	تهوع اسهال سردرد	LFT, CBC سطح G6PD	CBC هر ۲-۴ هفته براي ۳ ماه نخست، سپس هر ۲ ماه	ازمون
متوترکسات	۱۰-۲۵ mg زير پوستي اسيد فولیک ۱ mg در روز جهت کاهش اثرات سفي	سميت کبدی سرکوب مغز استخوان عفونت بنومونيت بينايی گروه X در آستني	تهوع اسهال استومايت / زخم‌های دهاني ريزش مو خستگی	LFT, CBC بررسي از نظر هپايت و بروسى * عکس سینه	CBC کراتينين، LFT هر ۲-۳ ماه	ازمون
لدفونميد	۱۰-۲۰ mg در روز	سميت کبدی سرکوب مغز استخوان عفونت گروه X در آستني	ريزش مو اسهال	LFT, CBC بررسي از نظر هپايت و بروسى *	CBC کراتينين، LFT هر ۲-۳ ماه	ازمون
مهاکزهای TNF- α	۲ mg/kg infliximab درون وریدی در هفته‌های ۰، ۲، ۶ و سپس هر ۸ هفته می‌توان دوز را تا ۵ mg/kg هر ۴ هفته افزايش داد	افزايش خطر عفونت‌های باکترائي و فارجي فعال شنگي مجدد سل نهفته افزايش خطر نفوم (مورد اختلاف نظر)	واکنش نسبت به تزريق افزايش LFT	آزمون بوسني PPD	بررسي دوره‌ای LFT	ازمون

لويوس ناشی از دارو
نقايص عصبي

جدول ۲-۳۸ DMARDهای مورد استفاده در درمان آرتریت روماتوئید (ادامه)					دارو
پایش (تحت نظرگیری)	ارزیابی اولیه	سایر اثرات جانبی	عوارض سستی وخیم	دور	
شایع					
پایش از نظر واکنش‌های محل تزریق	آزمون پوستی PPD	واکنش در محل تزریق	همانند بالا	۵۰mg etanercept زیر پوستی هفتگی، یا ۲۵mg زیر پوستی هر ۲ هفته	
پایش از نظر واکنش‌های محل تزریق	آزمون پوستی PPD	واکنش در محل تزریق	واکنش در محل	۴۰mg adalimumab زیر پوستی یک هفته در میان	
پایش از نظر واکنش‌های محل تزریق	آزمون پوستی PPD	واکنش در محل تزریق	واکنش در محل	۵۰mg golimumab زیر پوستی ماهانه	
پایش از نظر واکنش‌های محل تزریق	آزمون پوستی PPD	واکنش در محل تزریق	واکنش در محل	۴۰mg certolizumab زیر پوستی در هفته‌های ۲۰ و ۴۰ سپس ۲۰۰mg	
پایش از نظر واکنش نسبت به تزریق	آزمون پوستی PPD	سر درد، پوچ	افزایش خطر عفونت‌های باکتریایی و ویروسی	بر اساس وزن: ۵۰۰mg/kg ۷۵۰mg/kg ۱۰۰۰mg/kg دوز در روز و ریدی در هفته‌های ۲۰ و ۴۰، سپس هر ۴ هفته یا ۱۲۵mg زیر پوستی به صورت هفتگی	abatacept
CBC هر ماه برای ۳ ماه سپس هر ۴ ماه برای ۱ سال	آزمون پوستی PPD همراه با شمارش افتراقی CBC	واکنش در محل تزریق، سردرد	افزایش خطر عفونت‌های باکتریایی و ویروسی	۱۰۰mg زیر پوستی روزانه	anakinra
پایش از نظر واکنش در محل تزریق			فعال‌سازی مجدد سل نهفته		

فصل ۳۸۰

آرتريت روماتويد

جدول ۲- ۳۸۰ DMARDهای مورد استفاده در درمان آرتريت روماتويد (ادامه)						
پايش (تحت نظر گيري)	ارزيابي اوليه	ساير اثرات جانني	عوارض سفي وخيم	دوز	دارو	
CBC در فواصل زماني منظم	CBC	شايع راش، تب	افزايش خطر عفونت هاي باکتريايي و ويريوسي واکنش نسبت به تزريق سيکيوني فعال شدگي مجدد هپاتيت B	۱۰۰۰mg درون ورودي ۲ بار، در روزهاي ۱۴ و ۱۵ مي توان دوره درمان را هر ۲۴ هفته يا به تعداد پيشتر تکرار کرد جهت کاهش واکنش نسبت به تزريق، پيش از درمان ۱۰۰mg متيل پردنيزولون تجويز کنيد	rituximab	
CBC و LFT در فواصل زماني منظم	آزمون پوستي PPD		خطر عفونت واکنش نسبت به تزريق افزايش LFT دیس لیپیدی سیتونی ها	۴-Amg/kg درون وریدی ماهانه یا ۱۶۲mg زیرپوستی یک هفته در میان (وزن زیر ۱۰۰kg) ۱۶۲mg زیرپوستی هر هفته (وزن بیش از ۱۰۰kg)	tocilizumab	
CBC، LFT و سنجش لیپید در فواصل زماني منظم	آزمون پوستي PPD	عفونت راههای هوایی فوقانی اسهال سردرد ناروفا رتريت	خطر عفونت افزايش LFT دیس لیپیدی نوتروپنی	۵mg حواکي دو بار در روز	tofacitinib	

* بررسی از نظر هپاتیت ویروسی: آنتی زن سطحی هپاتیت B، آنتی بادی ویروس هپاتیت C.

و COX-2 هستند. اگرچه نتایج مطالعات بالینی دلالت بر آن دارند که NSAIDها از نظر تأثیر تقریباً معادل یکدیگرند، اما تجارب مربوطه گویای آنند که برخی از افراد ممکن است به یک NSAID خاص پاسخ بیشتری بدهند. به دلیل احتمال پیدایش اثرات جانبی، شامل گاستریت و بیماری زخم پپتیک و نیز اختلال کارکرد کلیه، مصرف درازمدت باید به حداقل برسد.

گلوکوکورتیکوئیدها

گلوکوکورتیکوئیدها به روش‌های مختلف می‌توانند در مهار فعالیت بیماری در RA عمل کنند. نخست آن که داروهای فوق را می‌توان جهت دستیابی به مهار سریع بیماری پیش از آغاز درمان کاملاً کارآمد با DMARD (که اغلب چندین هفته یا حتی چندین ماه طول می‌کشد)، با دوز پایین تا متوسط تجویز کرد. دوم آن که یک دوره یک‌جای^۱ گلوکوکورتیکوئیدها به مدت ۲-۱ هفته را می‌توان برای درمان حملات شعله‌وری حاد بیماری تجویز کرد (که دوز و مدت مصرف آنها را شدت حمله بیماری تعیین می‌کند). تجویز درازمدت دوزهای پایین (۱۰-۵ mg در روز) پردنیزون (یا معادل آن) نیز می‌تواند جهت مهار فعالیت بیماری در افرادی که پاسخ کافی به درمان با DMARD نمی‌دهند، به کار رود. بررسی‌های آینده‌نگر نشان داده‌اند که درمان با دوز پایین پردنیزون پیشرفت بیماری مفصلی در رادیوگرافی را کند می‌کند؛ با این حال، مزایای این رویکرد باید به دقت با خطرات آن مقایسه شوند. به دلیل خطر استئوپوروز و سایر عوارض درازمدت، بهترین روش آن است که کاربرد درازمدت درمان با دوز پایین پردنیزون به حداقل برسد؛ هرچند، کاربرد درمان فوق در بسیاری از موارد اجتناب‌ناپذیر است. گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا ممکن است برای درمان تظاهرات خارج مفصلی شدید RA (نظیر ILD) ضروری باشند. سرانجام، اگر بیمار یک یا چند مفصل مبتلا به التهاب فعال دارد، پزشک می‌تواند تزریق درون مفصلی گلوکوکورتیکوئیدهای با مدت اثر متوسط مانند آستونید تریامسینولون را در نظر داشته باشد. در صورتی که تعداد مفاصل ملتهب محدود باشد، این رویکرد امکان مهار سریع

ACR غالباً در مطالعات بالینی به عنوان مرجعی برای مقایسه درصد پاسخ‌دهندگان در بین گروه‌های درمانی مختلف به کار می‌روند. برعکس، "مقیاس فعالیت بیماری" (DAS)^۱، "شاخص ساده‌شده فعالیت بیماری" (SDAI)^۲، و "شاخص فعالیت بالینی بیماری" (CDAI)^۳، مقیاس‌های ثابت و پایدار فعالیت بیماری هستند. این مقیاس‌ها به طور فزاینده‌ای در طب بالینی جهت پی‌گیری وضعیت بیماری و، به‌ویژه، ثبت (مستندکردن) پاسخ به درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پیشرفت‌های مختلف در خلال دو دهه گذشته چشم‌انداز درمانی RA را تغییر داده‌اند. برخی از این پیشرفت‌ها عبارتند از: (۱) پیدایش متوترکسات به عنوان نخستین گزینه در بین داروهای ضد روماتیسمی تعدیل‌گر بیماری (DMARDها) برای درمان مراحل اولیه RA؛ (۲) پیدایش فرآورده‌های بیولوژیک جدید بسیار مؤثر و کارآمد که می‌توانند به تنهایی یا همراه با متوترکسات مورد استفاده قرار گیرند؛ و (۳) اثبات برتری رژیم‌های DMARD ترکیبی نسبت به متوترکسات به تنهایی. داروهای مورد استفاده برای درمان RA را می‌توان به گروه‌های بزرگ زیر تقسیم‌بندی کرد: داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDها)؛ گلوکوکورتیکوئیدها، مانند پردنیزون و متیل پردنیزولون؛ داروهای مرسوم و متداول ضد روماتیسمی تعدیل‌گر بیماری (DMARDها)؛ و DMARDهای بیولوژیک (جدول ۲-۳۸۰). با وجود آن که بیماری در برخی از مبتلایان به RA با یک DMARD واحد (مانند متوترکسات) به طور مکفی درمان می‌شود، اما در بیشتر موارد وضعیت بیماری مستلزم استفاده از یک رژیم ترکیبی DMARD است که اجزای آن در طول درمان بسته به نوسانات فعالیت بیماری و پیدایش مسمومیت‌های دارویی و بیماری‌های همزمان زمینه‌ای می‌توانند تغییر کنند.

NSAID

NSAIDها قبلاً و در اصل پایه همه درمان‌های دیگر RA محسوب می‌شدند، اما اکنون درمان جنبی و کمکی نشانه‌هایی هستند که به وسیله سایر روش‌ها کنترل نمی‌شوند. NSAIDها واجد ویژگی‌های ضد درد و ضد التهابی هر دو هستند. اثرات ضد التهابی NSAIDها ناشی از توانایی آنها در مهار غیرانتخابی سیکلواکسیژناز ۱ (COX-1)

1- disease activity score

2- simplified disease activity index

3- clinical disease activity index

قرار می‌گیرد و در مطالعات راندومیزه کنترل شده میزان پیشروی رادیوگرافیک بیماری را کاهش می‌دهد. مینوسیکلین، املاح طلا، پنی‌سیلامین، آزاتیوپرین و سیکلوسپورین همگی با درجات متغیری از موفقیت برای درمان RA مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ با این حال، داروهای مذکور امروزه به دلیل تأثیر بالینی غیرثابت و ناپایدار یا سمیت نامطلوب‌شان به‌ندرت و فقط در موارد لازم به کار می‌روند.

فرآورده‌های بیولوژیک

DMARDهای بیولوژیک در طول دهه گذشته درمان RA را متحول کرده‌اند (جدول ۲-۳۸۰). آنها عوامل درمانی پروتئینی هستند که عمدتاً برای هدف‌گیری سیتوکین‌ها و مولکول‌های سطح‌سلولی طراحی شده‌اند. مهارگرهای TNF نخستین فرآورده‌های بیولوژیک بودند که برای درمان RA مجوز گرفتند. آناکینرا، که یک آنتاگونیست گیرنده IL-1 است، مدت کوتاهی پس از آن مجوز گرفت؛ اما، فواید آن در مقایسه با سایر فرآورده‌های بیولوژیک نسبتاً اندک هستند. بنابراین، در شرایطی که سایر داروهای مؤثرتر در دسترس هستند، این دارو به ندرت برای درمان RA مورد استفاده قرار می‌گیرد. tocilizumab و rituximab، abatacept جدیدترین اعضای این رده هستند.

داروهای ضد TNF

پیدایش مهارگرهای TNF ابتدا با این یافته تجربی آغاز شد که TNF یک میانجی آغازین و اولیه مهم در التهاب مفصل است. هم‌اکنون، پنج داروی مهارگر TNF- α برای درمان RA مجوز گرفته‌اند. سه آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد TNF مختلف وجود دارند. infliximab یک آنتی‌بادی تک‌دومانی شیمری (بخشی از منشأ موش و بخشی از منشأ انسان) است، در حالی که golimumab و adalimumab آنتی‌بادی‌های تک‌دومانی انسانی^۱ هستند. certolizumab pegol یک قطعه پگیلاته^۲ فاقد Fc از یک آنتی‌بادی تک‌دومانی انسانی است که مختص اتصال به TNF- α است. سرانجام، etanercept یک پروتئین جوش‌خوردگی^۳ محلول متشکل از گیرنده TNF شماره ۲ در پیوند کووالان با بخش Fc از IgG1 است.

التهاب را فراهم می‌کند. باید دقت به عمل آید که عفونت مفصل به گونه‌ای مقتضی و مناسب رد شود، زیرا اغلب شبیه یک حمله شعله‌وری RA است.

استئوپوروز یکی از عوارض درازمدت مهم مصرف مزمن پردنیزون است. ACR بر پیش‌گیری اولیه از استئوپوروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید با استفاده از یک بیسفسفونات در هر بیماری تأکید دارد که $\leq 5\text{mg}$ در روز پردنیزون به مدت بیش از ۳ ماه مصرف می‌کند. اگرچه مشخص شده است که پردنیزون، به‌ویژه در صورت مصرف همزمان NSAID، خطر بیماری زخم پپتیک را افزایش می‌دهد، اما هیچ‌گونه دستورالعمل مبتنی بر شواهد درباره کاربرد پیش‌گیری از زخم گوارشی در این شرایط منتشر نشده است.

DMARDها

وجه تسمیه DMARDها توانایی آنها در کندکردن یا جلوگیری از پیشروی ساختمانی RA است. DMARDهای متداول و مرسوم عبارتند از هیدروکسی‌کلروکین، سولفاسالازین، متوترکسات، و لفلونومید؛ شروع اثر آنها با تأخیری در حدود ۶-۱۲ هفته صورت می‌گیرد. متوترکسات DMARD برگزیده برای درمان RA و داروی تثبیت‌گر (ثابت‌ساز) برای بیشتر درمان‌های ترکیبی است. این دارو در سال ۱۹۸۶ برای درمان RA مجوز گرفت و همچنان داروی اصلی و شاخص از نظر کارایی و ایمن بودن در میان درمان‌های جدید تعدیل‌گر بیماری است. متوترکسات، با دوزهای مورد استفاده برای درمان RA، موجب رهایی آدنوزین از سلول‌ها می‌شود و [بدین ترتیب] یک اثر ضد التهابی ایجاد می‌کند. تأثیر بالینی لفلونومید (یک مهارگر ساخت پیریمیدین) شبیه از آن متوترکسات به نظر می‌رسد؛ این دارو در مطالعات به خوبی طراحی شده برای درمان RA به صورت تک‌درمانی یا همراه با متوترکسات و سایر DMARDها مؤثر بوده است.

اگرچه هیدروکسی‌کلروکین همانند سایر DMARDها شروع اثری آهسته دارد، اما پیشروی رادیوگرافیک بیماری را به تأخیر نمی‌اندازد و بنابراین یک DMARD حقیقی محسوب نمی‌شود. در طب بالینی، هیدروکسی‌کلروکین عموماً برای درمان مراحل اولیه بیماری خفیف یا به عنوان درمان جنبی و کمکی همراه با سایر DMARDها مورد استفاده قرار می‌گیرد. سولفاسالازین به روشی مشابه مورد استفاده

1- humanized: به دست آمده از انسان

2. pegylated

3- fusion protein

همراه با یک داروی ضد TNF مصرف شود (همان‌گونه که یک مطالعه بالینی درباره این رژیم نشان داده است).

abatacept abatacept یک پروتئین جوش‌خورده محلول متشکل از حوزه خارج سلولی CTLA-4 انسانی متصل به بخش جرح و تعدیل یافته IgG انسانی است. این دارو از طریق وقفه برهم‌کنش‌های CD28-CD80/86 تحریک همزمان^۳ سلول‌های T را مهار می‌کند و نیز می‌تواند با پیام‌رسانی معکوس^۴ از طریق CD80 و CD86 کارکرد سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن را مهار کند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که abatacept فعالیت بیماری را کاهش می‌دهد، پیشروی رادیوگرافیک صدمه [مفصلی] را کند می‌کند، و ناتوانی کارکردی فرد را بهبود می‌بخشد. در بسیاری از بیماران abatacept همراه با متوترکسات یا یک DMARD دیگر مانند لفلونومید تجویز می‌شود. درمان با این دارو با افزایش خطر عفونت همراه بوده است.

rituximab rituximab یک آنتی‌بادی تک‌دومانی شیمی بر ضد CD20 است (CD20 یک مولکول سطح سلولی است که توسط بیشتر لنفوسیت‌های B بالغ ظهور می‌یابد). این دارو از طریق به‌پایان‌رساندن موجودی (تخلیه) سلول‌های B عمل می‌کند که، به نوبه خود، موجب کاهش پاسخ التهابی از طریق مکانیسم‌های ناشناخته می‌شود. این مکانیسم‌ها شاید شامل کاهش اتوآنتی‌بادی‌ها، مهار فعال‌شدگی سلول T، و تغییر تولید سیتوکین باشند. rituximab برای درمان موارد سرکش و مقاوم به درمان RA همراه با متوترکسات مجوز گرفته و در بیماران سروپوزیتیو مؤثرتر از بیماران سرونکاتیو است. درمان با rituximab با واکنش‌های خفیف تا متوسط هنگام تزریق و نیز افزایش خطر عفونت همراه بوده است. قابل توجه آن که گزارشات منفردی مبنی بر پیدایش یک اختلال مغزی بالقوه کننده، به نام لکوآنسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (PML)^۵، با مصرف rituximab وجود داشته‌اند، اگرچه به نظر می‌رسد که خطر مطلق این عارضه در بیماران مبتلا به RA بسیار پایین است. بیشتر این موارد در زمینه برخورد قبلی یا فعلی با

مطالعات بالینی راندومیزه کنترل‌شده نشان داده‌اند که همه مهارگرهای TNF علائم و نشانه‌های RA را کاهش می‌دهند، پیشروی رادیوگرافیک صدمه مفصلی را کند می‌کنند، و کارکرد فیزیکی و کیفیت زندگی فرد را بهبود می‌بخشند. داروهای ضد TNF نوعاً همراه با درمان زمینه‌ای متوترکسات مورد استفاده قرار می‌گیرند. این رژیم ترکیبی، که در بسیاری از موارد حداکثر تأثیر را به همراه دارد، غالباً قدم بعدی برای درمان بیماران است که به درمان با متوترکسات پاسخ کافی ندهاده‌اند. etanercept، adalimumab، golimumab و certolizumab pegol نیز برای استفاده به صورت تک‌درمانی مجوز گرفته‌اند.

داروهای ضد TNF نباید در بیماران دارای عفونت فعال یا سابقه حساسیت مفرط به این داروها مصرف شوند، و در بیماران با عفونت مزمن هیپاتیت B یا رده III/IV نارسایی احتقانی قلب ممنوع هستند. یک نگرانی عمده در این زمینه افزایش خطر عفونت، به‌ویژه عفونت قارچی فرصت‌طلب و فعال‌شدگی مجدد سل نهفته، است. به همین دلیل، کلیه بیماران پیش از آغاز درمان ضد TNF از نظر سل نهفته بر اساس دستورالعمل‌های ملی مورد غربالگری قرار می‌گیرند (فصل ۲۰۲). در ایالات متحده، بیماران با استفاده از تزریق مشتق پپتیدی خالص‌شده (PPD)^۱ درون درم مورد آزمون پوستی قرار می‌گیرند؛ فرض بر آن است که افراد با واکنش پوستی بیش از ۵mm قبلاً در معرض TB قرار داشته‌اند، و این افراد از نظر بیماری فعال مورد ارزیابی و متناسب با آن تحت درمان قرار می‌گیرند. سنجش میزان آزادسازی QuantIFERON IFN- γ نیز می‌تواند در برخی از شرایط خاص برای غربالگری از نظر برخورد پیشین با [میکروب] سل مورد استفاده قرار گیرد.

آناکینرا آناکینرا (شکل نو ترکیب آنتاگونیست گیرنده IL-1 که به طور طبیعی وجود دارد)، به دلیل تأثیر بالینی ناچیزش کاربرد محدودی در درمان RA داشته است. با این حال، داروی مذکور برای درمان برخی از سندرم‌های نادر وابسته به تولید IL-1، شامل بیماری التهابی دوره نوزادی، سندرم Muckle-Wells، و کهیر خانوادگی ناشی از سرما، و نیز آرتریت التهابی سیستمیک دوره جوانی، و بیماری استیل^۲ دوره بزرگسالی، پس از سال‌ها دوباره سر برآورده است. به دلیل نرخ بالای عفونت‌های وخیم، آناکینرا نباید

1- purified peptide derivative

2- Still's dis.

3- co-stimulation

4- reverse signaling

5- progressive multifocal leukoencephalopathy

B و نیز التهاب نقش دارند. توفاسیتینیب، که یک داروی خوراکی است، در مطالعات بالینی راندومیزه کنترل شده با دارونما موجب بهبود علائم و نشانه‌های RA به میزانی بسیار بیش از دارونما شده است. رویدادهای نامطلوب مهم و اصلی عبارتند از افزایش ترانس آمینازهای سرم که بر صدمه کبد دلالت دارد، نوتروپنی، افزایش سطح کلسترول، و افزایش کراتینین سرم. کاربرد آن هم‌چنین با افزایش خطر عفونت‌ها همراه است. این دارو می‌تواند به تنهایی یا همراه با متوترکسات مورد استفاده قرار گیرد.

رویکرد به بیمار: آرتريت روماتويد

هرم درمانی اولیه برای RA اکنون منسوخ شده و جای خود را به راهبرد جدیدی داده است که اهداف مختلف زیر را دنبال می‌کند: (۱) درمان زودرس شدید و تهاجمی برای پیش‌گیری از صدمه مفصل و ناتوانی فرد؛ (۲) تغییر و تعدیل مکرر درمان با استفاده از درمان ترکیبی در صورت اقتضاء؛ (۳) اختصاص درمان جداگانه برای هر فرد جهت به حداکثر رساندن پاسخ و به حداقل رساندن اثرات جانبی؛ و (۴) در صورت امکان، دستیابی به پسرقت فعالیت بالینی بیماری. شواهد قابل ملاحظه‌ای این رویکرد درمانی شدید و تهاجمی را مورد تأیید قرار می‌دهند.

همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، متوترکسات انتخاب نخست از میان DMARDها برای درمان اولیه موارد متوسط تا شدید RA است. ناتوانی در دستیابی به بهبود مکفی با متوترکسات، استفاده از یک رژیم ترکیبی مؤثر را ایجاب می‌کند. رژیم‌های ترکیبی مؤثر شامل موارد زیر هستند: متوترکسات، سولفاسالازین، و هیدروکسی-کلروکین (درمان سه‌دارویی خوراکی)؛ متوترکسات و لفلونومید؛ و متوترکسات به اضافه یک فرآورده بیولوژیک. برای نمونه، در مطالعات راندومیزه کنترل شده ترکیب متوترکسات و یک داروی ضد TNF نسبت به متوترکسات به تنهایی برتری دارد (نه فقط برای کاهش علائم و نشانه‌های بیماری، بلکه هم‌چنین برای به

سایر داروهای قوی سرکوبگر ایمنی رخ داده‌اند.

tocilizumab یک آن‌تی‌بادی تک‌دودمانی انسانی بر ضد غشاء و آشکال محلول گیرنده IL-6 است. IL-6 یک سیتوکین التهاب‌زای دخیل در بیماری‌زایی RA است، که اثرات زیانباری از طریق ایجاد التهاب و صدمه مفصل هر دو دارد. IL-6 با اتصال به گیرنده‌اش مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی را که بر پاسخ [التهابی] مرحله حاد، تولید سیتوکین و فعال‌شدگی استئوکلاست تأثیر دارند، به راه می‌اندازد. مطالعات بالینی تأثیر بالینی درمان با tocilizumab برای RA (هم به صورت تک‌درمانی و هم در ترکیب با متوترکسات و سایر DMARDها) را مورد تأیید قرار داده‌اند. tocilizumab با افزایش خطر عفونت، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی همراه بوده است؛ اما، به نظر می‌رسد که ناهنجاری‌های خونی با قطع مصرف دارو برگشت‌پذیر باشند. به علاوه، این دارو کلسترول LDL را افزایش می‌دهد؛ با این حال، هنوز معلوم نیست که تأثیر مذکور بر میزان چربی‌ها خطر پیدایش بیماری آترواسکلروزی را افزایش می‌دهد یا خیر.

مهارگرهای کوچک - مولکول

از آنجا که برخی از بیماران به DMARDهای مرسوم یا فرآورده‌های بیولوژیک پاسخ مکفی نمی‌دهند، اهداف درمانی دیگری برای پرکردن این شکاف مورد بررسی قرار گرفته‌اند. اخیراً، روند ابداع دارو در RA بر مسیرهای پیام‌رسانی درون‌سلولی متمرکز شده است که سیگنال‌های مثبت سیتوکین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی (که مولد قوس‌های پس‌خورد مثبت در واکنش ایمنی هستند) را منتقل می‌کنند. هدف این DMARDهای مصنوعی دستیابی به همان کارایی فرآورده‌های بیولوژیک در یک فرمولاسیون خوراکی است.

توفاسیتینیب

توفاسیتینیب^۱ یک مهارگر کوچک-مولکول است که عمدتاً JAK1 و JAK3 را مهار می‌کند؛ مواد اخیر واسطه پیام‌رسانی گیرنده‌های ویژه سیتوکین‌های متداول مرتبط با زنجیره IL-2 (4، 7، 9، 15، 21 و نیز IL-6 و IFN-γ) هستند. این سیتوکین‌ها همگی در پیشبرد روند فعال‌شدگی سلول T و

تعریف قراردادی ACR/EULAR از پسرقت در آرتریت روماتوئید

جدول ۳-۳۸۰

در هر مقطع زمانی، بیمار باید واجد کلیه موارد زیر باشد:

تعداد مفاصل حساس به لمس ≥ 1

تعداد مفاصل متورم ≥ 1

پروتئین واکنشی $\geq 10 \text{ mg/dL}$

امتیاز ارزیابی کلی بیمار ≥ 6 (در مقیاس ۱۰-۰)

یا

در هر مقطع زمانی، امتیاز بیمار در شاخص ساده شده فعالیت بیماری

باید $\geq 3/3$ باشد

مطالعات همچنین نشان داده‌اند که درمان خوراکی سه‌دارویی (هیدروکسی‌کلروکین، متوترکسات، و سولفاسالازین) یک گام آغازین معقول و منطقی برای درمان مراحل اولیه RA است؛ نمونه‌ای از این رویکرد کاربرد درمان مذکور به عنوان یک راهبرد افزایشی (فزاینده) در هنگامی است که درمان با متوترکسات به‌تنهایی آغاز می‌شود و در صورت عدم مهار کافی بیماری پس از ۶ ماه هیدروکسی‌کلروکین و سولفاسالازین نیز به آن افزوده می‌شوند.

[دست‌یابی به] یک حالت بالینی که با میزان پایین فعالیت بیماری یا پسرقت آن مشخص می‌شود هدف بهینه درمان است، اگرچه بیشتر بیماران با وجود همه تلاش‌ها برای پسرقت بیماری هرگز به آن دست نمی‌یابند. شاخص‌های ترکیبی، مانند مقیاس فعالیت بیماری-۲۸ (DAS-28)، برای طبقه‌بندی حالات فعالیت پایین بیماری و پسرقت مفیدند؛ اما، آنها به دلیل محدودیت‌های معاینه بالینی مفصل که طی آن ممکن است سینوویت خفیف از نظر دور بماند و تشخیص داده نشود، ابزارهای ناکاملی هستند. پسرقت کامل دقیقاً و موکداً به عنوان فقدان کامل کل التهاب مفصلی و خارج مفصلی و فعالیت ایمنولوژیک مرتبط با RA تعریف شده است. اما، نشان دادن شواهد این وضعیت در طب بالینی می‌تواند دشوار باشد. به منظور استاندارد کردن و ساده‌سازی تعریف پسرقت برای مطالعات بالینی، ACR و EULAR دو تعریف سردستی (مشروط) کاربردی از پسرقت در RA ارائه کردند (جدول ۳-۳۸۰).

تاخیر انداختن پیشروی صدمه ساختمانی مفصل، پیش‌بینی این که کدام بیماران سرانجام صدمه مفصلی راديوگرافیک خواهند داشت در بهترین حالت غیردقیق است، اگرچه برخی از عوامل مانند افزایش سطح سرمی واکنش‌گرهای مرحله حاد، میزان بالای التهاب مفصل، و وجود بیماری ساینده با افزایش احتمال پیدایش آسیب ساختمانی همراهند.

در سال ۲۰۱۲، یک کارگروه مشترک ACR و EULAR دستورالعمل‌های درمان RA را به‌روز کردند. آنها میان بیماران مبتلا به مراحل اولیه RA (مدت بیماری کمتر از ۶ ماه) و بیماران مبتلا به RA استقرار یافته تمایز قائل می‌شوند. دستورالعمل‌های مذکور بر این نکته تأکید می‌کنند که پس از گذشت ۳ ماه از تشدید بیماری یا فعالیت پابرجای متوسط/بالای آن، لازم است DMARD جایگزین داروهای قبلی یا به آنها افزوده شود. اگر بیماری پس از ۳ ماه درمان شدید با DMARD همچنان پابرجا بماند، افزودن یک فرآورده بیولوژیک توصیه می‌شود. درمان با یک فرآورده بیولوژیک یا درمان ترکیبی شدید و تهاجمی با DMARD، به عنوان درمان آغازین در برخی از بیماران خاص با میزان بالای فعالیت بیماری و پیش‌آگهی نامطلوب نیز توصیه شده است. با این حال، این نکته هنوز کاملاً مسجل نشده است که رویکرد آغازین تهاجمی‌تر بالا نسبت به آغاز درمان با متوترکسات به‌تنهایی و، در غیاب پاسخ درمانی مکفی، روی آوردن سریع به درمان ترکیبی، برتری دارد.

برخی از بیماران ممکن است به یک داروی ضد TNF پاسخ ندهند یا اثرات جانبی آن را تحمل نکنند. در بیمارانی که در ابتدا به یک داروی ضد TNF پاسخ می‌دهند اما بعداً بدتر می‌شوند، جایگزینی آن دارو با یک داروی ضد TNF دیگر ممکن است سودمند باشد. براساس دستورالعمل‌های ۲۰۱۲، در صورت از میان رفتن یا فقدان تأثیر داروی ضد TNF پس از ۳ ماه، یک داروی ضد TNF دیگر یا یک فرآورده بیولوژیک غیر TNF باید جایگزین آن شود. در بیماران مبتلا به بیماری شدید و یک عارضه نامطلوب وخیم حاصل از یک داروی ضد TNF، یک داروی غیر TNF باید مورد استفاده قرار گیرد.

جراحی در ارتباط با مفاصل کوچکتر پنجه دست وجود دارند. کاشت‌های سیلیکونی متداول‌ترین پروتز برای آرتروپلاستی MCP هستند، و عموماً در بیماران دچار کاهش شدید قوس حرکت، جمع‌شدگی‌های^۲ شدید در وضعیت فلکسیون، درد مفصل MCP همراه با ناهنجاری‌های رادیوگرافیک، و انحراف شدید اولنار نصب می‌شوند. آرتروزی^۳ و آرتروپلاستی کلی مچ دست به افراد مبتلا به بیماری شدید که درد و اختلال کارکردی قابل‌توجهی دارند، تخصیص داده می‌شوند. به نظر می‌رسد که این دو روش از نظر مهار درد و رضایت بیمار تأثیر یکسانی داشته باشند. گزینه‌های جراحی متعددی برای اصلاح هالوکس والگوس^۵ در قسمت جلویی پا^۶ وجود دارند، که شامل آرتروزی و آرتروپلاستی هستند؛ برای درد سرکش قسمت پستی^۷ نیز عمدتاً آرتروزی در دسترس است.

سایر ملاحظات درمانی

آبستنی تا ۷۵٪ بیماران مؤنث مبتلا به RA بهبود کلی نشانه‌ها را در خلال آبستنی تجربه خواهند کرد، اما اغلب بیماری پس از زایمان شعله‌ور می‌شود. حملات شعله‌وری بیماری در خلال آبستنی عموماً با دوزهای پایین پردنیزون درمان می‌شوند؛ هیدروکسی‌کلروکین و سولفاسالازین احتمالاً ایمن‌ترین DMARDها برای مصرف در خلال آبستنی هستند. متوترکسات و لفلونمید، به دلیل تراتوزن‌بودن در حیوانات و انسان، در خلال آبستنی منع مصرف دارند. تجارب مربوط به فرآورده‌های بیولوژیک کمتر از آنند که بتوان توصیه‌های خاصی درباره مصرف آنها در خلال آبستنی ارائه کرد. بیشتر روماتولوژیست‌ها از تجویز آنها در این وضعیت خودداری می‌کنند؛ با این حال، بسته به شرایط استثنائاتی نیز وجود دارند.

بیماران مسن نزد تا یک‌سوم بیماران، RA پس از

بیمار را می‌توان در حالت پسرقت به حساب آورد اگر او (۱) واجد کلیه معیارهای بالینی و آزمایشگاهی فهرست‌شده در جدول ۳-۳۸۰ است یا (۲) امتیاز ترکیبی‌اش در "شاخص ساده‌شده فعالیت بیماری" (SDAI) کمتر از ۳/۳ است. SDAI از طریق جمع‌کردن تعداد مفاصل حساس به لمس و مفاصل متورم (با در نظر گرفتن ۲۸ مفصل)، ارزیابی کلی بیمار (امتیاز ۱۰-۰)، ارزیابی کلی پزشک (امتیاز ۱۰-۰)، و CRP (برحسب mg/dL) محاسبه می‌شود. این تعریف از پسرقت احتمال سینوویت تحت‌بالی با این نکته را در نظر نمی‌گیرد که صدمه [مفصلی] به‌تنهایی می‌تواند موجب ایجاد حساسیت یا تورم در یک مفصل شود. با چشم‌پوشی از معانی لغوی این تعاریف، معیارهای پیش‌گفته پسرقت همچنان برای تعیین سطحی از مهار بیماری که در آن احتمالاً میزان پسرقت صدمه ساختمانی و ناتوانی فرد حداقل یا صفر است، مفیدند.

فیزیوتراپی و وسایل کمکی

ورزش و فعالیت بدنی برای کلیه بیماران باید تجویز شوند. تمرینات قدرتی بویا، درمان فیزیکی (فیزیوتراپی) جامع مبتنی بر جامعه، و آموزش فعالیت بدنی (با تأکید بر ۳۰ دقیقه فعالیت نسبتاً شدید در بیشتر روزهای هفته)، همگی با بهبود قدرت عضله و وضعیت سلامتی که فرد احساس می‌کند همراه بوده‌اند. وسایل ارتوتیک پنجه پا برای دفرمیتی دردناک والگوس، درد پنجه پا و ناتوانی و محدودیت‌های کارکردی حاصله را کاهش می‌دهند. استفاده معقول از آتل (تخته‌بندی^۱) مچ دست نیز می‌تواند درد را کاهش دهد؛ اما، فواید آن ممکن است تحت‌الشعاع کاهش جابجی و جالاکي^۲ و تأثیر متغیر آن بر قدرت گرفتن اشیاء قرار بگیرند.

جراحی

اقدامات جراحی می‌توانند درد و ناتوانی را در RA بهبود بخشند (بیش از همه در پنجه دست، مچ دست، و پنجه پا، عموماً پس از شکست درمان طبی با درجات متغیری از موفقیت درازمدت گزارش‌شده). برای مفاصل بزرگ، مانند زانو، هیپ، شانه یا آرنج، آرتروپلاستی تام مفصل گزینه‌ای برای بیماری پیشرفته مفصل است. چند گزینه

1- splint

۲- مهارت و تردستی در انجام کارها

3- contractures

4- arthrodesis

۵- hallux valgus: شست پای هم‌زس، کج‌شدن شست پا به طرف سایر انگشتان همان پا

6- forefoot: پیشین پا

۷- hindfoot: پسین پا (منطقه مربوط به استخوان‌های تالوس و کالکانتوس)

سن ۶۰ سالگی بروز می‌کند؛ اما، مشخص شده است که افراد مسن به دلیل نگرانی از افزایش خطرات سمیت دارویی درمانی خفیف‌تر و با شدت نه‌اجم کمتر دریافت می‌کنند. مطالعات دلالت بر آن دارند که DMARDهای متداول و مرسوم و نیز داروهای بیولوژیک در بیماران جوان و مسن به یک اندازه مؤثر و ایمن (بی‌خطر) هستند. به دلیل بیماری‌های همزمان زمینه‌ای، در بسیاری از بیماران مسن خطر عفونت بالا می‌رود. سالخورگی همچنین موجب کاهش تدریجی در کارکرد کلیوی می‌شود که می‌تواند خطر اثرات جانبی NSAIDها و برخی از DMARDها (مانند متوترکسات) را بالا ببرد. کارکرد کلیوی باید پیش از تجویز متوترکسات (که عمدتاً توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شود)، مورد بررسی قرار گیرد. جهت کاهش خطر اثرات جانبی، دوز متوترکسات ممکن است همگام با افت کارکرد کلیوی (که معمولاً در دهه‌های هفتم و هشتم زندگی فرا می‌رسد)، نیاز به کاهش داشته باشد. متوترکسات معمولاً در بیمارانی که میزان کراتینین در سرم‌شان بیش از 2mg/dL است، تجویز نمی‌شود.

کشورهای توسعه‌یافته است. افزایش میزان شیوع هیپاتیت B و C و نیز عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) در این کشورهای در حال توسعه نیز چالش‌هایی پدید می‌آورد. فعال‌شدگی مجدد هیپاتیت ویروسی با مصرف برخی از DMARDها (مانند rituximab) مشاهده شده است. همچنین، کاهش دسترسی به درمان ضد رتروویروسی می‌تواند مهار عفونت HIV و بنابراین گزینه‌های درمان با DMARD را محدود کند.

با وجود این چالش‌ها، درمان زودرس RA در کشورهای در حال توسعه با در اختیار داشتن امکانات و منابع کافی باید به انجام برسد. سولفاسالازین و متوترکسات در سراسر جهان کاملاً به میزان کافی و مناسب در دسترس هستند و می‌توانند هم به صورت تک‌درمانی و هم در ترکیب با سایر داروها مصرف شوند. مصرف داروهای بیولوژیک در کشورهای توسعه‌یافته و نیز سایر نواحی جهان در حال افزایش است، اگرچه هزینه بالای آنها مصرفشان را محدود می‌کند؛ پروتکل‌های ملی مصرف آنها را محدود می‌کنند، و نگرانی درباره‌ی خطر عفونت‌های فرصت‌طلب همچنان وجود دارد.

چکیده

درک بهتر بیماری‌زایی و درمان RA نحوه‌ی اداره (ساماندهی) این بیماری را در حد قابل توجهی متحول کرده است. فرجام بیماران مبتلا به RA بسیار بهتر از دوره‌ی پیش از پیدایش فرآورده‌های بیولوژیک است؛ در مقایسه با سالیان قبل تعداد بیشتری از بیماران می‌توانند از ناتوانی شدید اجتناب کنند و به کار خویش ادامه دهند (البته در بسیاری از موارد با ایجاد تغییرات و تعدیلاتی در شغل‌شان). نیاز به درمان زودرس و شدید (تهاجمی) RA و نیز ویژگی‌های پی‌گیری مکرر جهت پایش درمان دارویی، لازمه‌ی سیستم مراقبت بهداشتی ما است. پزشکان مسئول مراقبت (ویزیت) اولیه و روماتولوژیست‌ها باید آمادگی آن را داشته باشند که با همدیگر به صورت یک گروه کار کنند تا به اهداف بلندپروازانه‌ی بهترین اقدام ممکن دست یابند. در بسیاری از موارد، روماتولوژیست‌ها روش کارشان را مورد طراحی مجدد قرار داده‌اند، به گونه‌ای که مشاوره [از سوی پزشکان اولیه] جهت هر بیمار جدید مبتلا به مراحل اولیه‌ی آرتریت التهابی از اولویت بالایی برخوردار است.

چالش‌های جهانی

در کشورهای در حال توسعه افزایشی در میزان بروز بیماری‌های غیرمسمری مزمن مانند دیابت، بیماری قلبی - عروقی و RA به دلیل فقر مستمر، شیوع و تداوم بیماری‌های عفونی، و ضعف دسترسی به تسهیلات نوین مراقبت بهداشتی یافت می‌شود. در این مناطق، تشخیص در بیماران با تأخیر بیشتری صورت می‌گیرد و آنان دسترسی محدودی به پزشکان متخصص دارند، و بدین ترتیب در زمان رجوع بیمار [به پزشک] میزان فعالیت بیماری و ناتوانی بالاتر است. به علاوه، خطر عفونت همچنان موضوعی مهم و قابل توجه برای درمان RA در کشورهای در حال توسعه است که ناشی از سرکوب ایمنی بر اثر مصرف گلوکوکورتیکوئیدها و بیشتر DMARDها است. برای نمونه، در برخی از کشورهای در حال توسعه، بیماران تحت درمان RA افزایش قابل توجهی در میزان بروز سل نشان می‌دهند، که مستلزم انجام اقدامات غربالگری بسیار جامع‌تر و کاربرد آزادانه‌ی پیش‌گیری با ایزونیازید در مقایسه با



ممکن است باقی بماند.

ملاحظات جهانی



ARF و RHD بیماری‌های فقرا هستند. آنها پیش از اوایل قرن بیستم در کلیه کشورهای شایع بودند، و در این زمان میزان بروزشان در جوامع صنعتی رو به کاهش گذاشت. این کاهش عمدتاً قابل انتساب به بهبود شرایط زندگی (به ویژه کاهش تراکم جمعیت^۵ و بهداشت بیشتر) بود که موجب کاهش انتقال استرپتوکوک‌های گروه A شده بود. ظهور آنتی‌بیوتیک‌ها و بهبود نظام‌های مراقبت طبی نیز به این کاهش کمک کردند. ناپدید شدن عملی ARF و کاهش میزان بروز RHD در کشورهای صنعتی در خلال قرن بیستم، متأسفانه در کشورهای در حال توسعه تکرار نشد؛ در این کشورها بیماری‌های فوق همچنان شایعند. RHD شایعترین علت بیماری قلبی در کودکان در کشورهای در حال توسعه و نیز یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر و ازکارافتادگی در بزرگسالان است. برطبق برآوردها بین ۱۵ و ۱۹ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به RHD هستند، و سالیانه تقریباً ۲۵۰,۰۰۰ مورد مرگ بر اثر آن رخ می‌دهند. هم‌اکنون حدود ۹۵٪ موارد ARF و مرگ‌های ناشی از RHD، در کشورهای در حال توسعه (با میزان بسیار بالایی در ناحیه زیر صحرای آفریقا^۶، کشورهای حوزه اقیانوس آرام، استرالازیا^۷، و آسیای جنوبی و مرکزی) روی می‌دهند. مسیر بیماری‌زایی از قرارگیری در معرض استرپتوکوک گروه A و سپس عفونت حلق و پیدایش بعدی ARF، خودهای ARF، و پیدایش RHD و عوارض آن، با طیفی از عوامل خطر ساز و، بنابراین، امکان مداخله در هر مقطع همراه است (شکل ۱-۳۸۱). در کشورهای مرفه،

با پیدایش تجهیزات و روش‌های درمانی به سرعت در حال توسعه، رژیم‌های درمانی RA روز به روز پیچیده‌تر می‌شوند. بیمارانی که این درمان‌ها را دریافت می‌کنند باید توسط پزشک مسئول مراقبت (ویزیت) اولیه و روماتولوژیست هر دو به دقت تحت پایش و پی‌گیری قرار گیرند تا خطر اثرات جانبی به حداقل برسد و هرگونه عارضه درمان مزمن سرکوب ایمنی به سرعت مشخص گردد. همچنین، پیش‌گیری از اختلالات مرتبط با RA مانند بیماری ایسکمیک قلب و استئوپوروز و درمان آنها احتمالاً با یک رویکرد گروهی مؤثرتر خواهد بود، که دلیل آن ارزش و تأثیر روش مراقبت چندنظامی^۱ است.

پژوهش درباره درمان‌های جدید با کارایی و ایمنی بیشتر و جستجوی راهبردهای درمانی که می‌توانند با سرعت بیشتری بیماری را مهار و آن را به مرحله پسرقت نزدیکتر کنند، همچنان ادامه خواهد یافت. با این حال، پیش‌گیری از RA و معالجه آن احتمالاً نیازمند تحولات جدیدی در فهم ما از پاتوژن بیماری خواهد بود. این آگاهی‌ها و دانسته‌ها می‌توانند برآمده از بررسی‌هایی ژنتیکی باشند که مسیرهای اصلی و حیاتی مکانیسم‌های التهاب مفصل را مشخص می‌کنند. یک هدف متعالی به همان اندازه بلندپروازانه عبارت از یافتن شاخص‌های بیولوژیک (بیومارکرها) است که دریچه‌ای به سوی ابداع داروهای مختص هر فرد^۲ برای معالجه بیماران مبتلا به RA خواهد گشود.

تب روماتیسمی حاد

Jonathan R. Carapetis

۳۸۱

۱- multidisciplinary care: مراقبت [از بیمار] با کمک گروهی مرکب از

متخصصین رشته‌های مختلف

۲- داروهای اختصاصی (شخصی) برای هر فرد

3- acute rheumatic fever 4- rheumatic heart disease

۵- منظور کاهش تعداد افراد هر خانواده و کاهش شلوغی محل زندگی است - مترجم.

6- sub-Saharan Africa

۷- Australasia: منطقه‌ای از Oceania، شامل استرالیا، زلاند نو، و جزایر گینه نو، در نزدیکی جزایر اقیانوس آرام. بخش عمده استرالازیا بر روی صفحه [تکنیکی] هند-استرالیا قرار دارد - مترجم.

تب روماتیسمی حاد (ARF)^۳ یک بیماری با درگیری دستگاه‌های مختلف بدن است که ناشی از یک واکنش خودایمن به عفونت با استرپتوکوک‌های گروه A است. اگرچه بسیاری از بخش‌های بدن ممکن است مبتلا باشند، ولی تقریباً کلیه تظاهرات بیماری به طور کامل برطرف می‌شوند. مورد استثنای آن آسیب دریچه‌ای قلب [بیماری روماتیسمی قلب (RHD)]^۴ است، که پس از ناپدید شدن سایر تظاهرات

عوامل مربوط به میزبان

تقریباً ۳-۶٪ افراد هر جامعه می‌توانند مستعد ARF باشند، و این نسبت در میان جوامع مختلف تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد. تجمع خانوادگی موارد بیماری^۱ و بروز همزمان^۲ در دوقلوهای تک‌تخمی، به ویژه برای گره، مؤید آن هستند که استعداد به ARF یک صفت ژنتیکی است (با میزان بروز همزمان ۴۴٪ در دوقلوهای تک‌تخمی در مقایسه با ۱۲٪ در دوقلوهای دوتخمی، و میزان وراثت ۶۰٪ که اخیراً برآورد شده است). بیشتر شواهد دربارهٔ عوامل مربوط به میزبان، بر شاخص‌های ایمونولوژیک متمرکز هستند. به نظر می‌رسد که آلل‌های ویژه‌ای از HLA کلاس II، به‌ویژه HLA-DR7 و HLA-DR4، با استعداد به بیماری در ارتباط باشند، در حالی که سایر آلل‌های کلاس II نقش حفاظتی دارند (HLA-DR5، HLA-DR6، HLA-DR51، HLA-DR52، و HLA-DQ). همچنین، ارتباطاتی با پلی‌مورفیسم‌هایی در جایگاه‌های فاکتور نکروز تومور α (TNF- α -308 و TNF- α -238)، میزان بالای لکیتین اتصال‌یابنده به مانوز در جریان خون، و گیرنده‌های شبه Toll توصیف شده‌اند.

پاسخ ایمنی

پذیرفته‌شده‌ترین نظریه دربارهٔ بیماری‌زایی تب روماتیسمی براساس مفهوم شباهت مولکولی^۳ قرار دارد، که طی آن یک پاسخ ایمنی معطوف به آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی (که تصور می‌شود عمدتاً روی پروتئین M و N-استیل‌گلوکوزامین کربوهیدرات استرپتوکوک گروه A قرار دارند) بافت‌های انسانی را نیز مورد شناسایی قرار می‌دهد. در این مدل، آنتی‌بادی‌های با واکنش‌دهی متقاطع^۴ به سلول‌های آندوتلیال بر روی دریچهٔ قلب اتصال می‌یابند، که موجب فعال‌شدگی مولکول چسبندگی VCAM-1 و، در نتیجه، فراخوانی لنفوسیت‌های فعال‌شده و لیز سلول‌های آندوتلیال در حضور کمپلمان می‌شود. مورد اخیر موجب رهایی پپتیدها (شامل لایمنین، کراتین، و تروپومیزین) می‌شود که، به نوبهٔ خود، سلول‌های T با واکنش‌دهی متقاطع را فعال می‌کنند؛ این سلول‌ها قلب را مورد تهاجم قرار داده، موجب تشدید

بیماری از این عوامل خطر ساز به خوبی مهار شده‌اند، و در صورت نیاز [روش‌های] مداخلات در دسترس هستند. بدبختانه، بیشترین بار بیماری در کشورهای در حال توسعه یافت می‌شود، که بیشتر آنها فاقد منابع، ظرفیت (توان)، و/یا رغبت (از) برای مبارزه با این بیماری چند چهره هستند. به ویژه، تقریباً هیچیک از کشورهای در حال توسعه برنامهٔ هماهنگی برای کنترل RHD ندارند که با محوریت مراکز ثبت بیماران به انجام برسند (ثابت شده است که این برنامه‌ها در کاهش بار RHD مقرون به صرفه هستند). تقویت شناخت و آگاهی دربارهٔ RHD و به‌کارگیری منابعی برای کنترل آن در کشورهای در حال توسعه، مسئله‌ای است که توجه جهانی را می‌طلبد.

اپیدمیولوژی

ARF عمدتاً بیماری کودکان ۱۴-۵ ساله است. شیوع اپیزودهای اولیهٔ آن در نوبالغین و نوجوانانی که سن بیشتری دارند کاهش می‌یابد، و در اشخاص با سن بیش از ۳۰ سال نادر است. برعکس، اپیزودهای راجعهٔ ARF در نوبالغین و نوجوانان نسبتاً شایع باقی می‌مانند. این الگو برعکس میزان شیوع RHD است، که بین ۲۵ و ۴۰ سالگی به اوج خود می‌رسد. ARF ارتباط مشخصی با جنسیت ندارد، اما RHD عمدتاً زنان را مبتلا می‌کند (گاه تا دو برابر مردان).

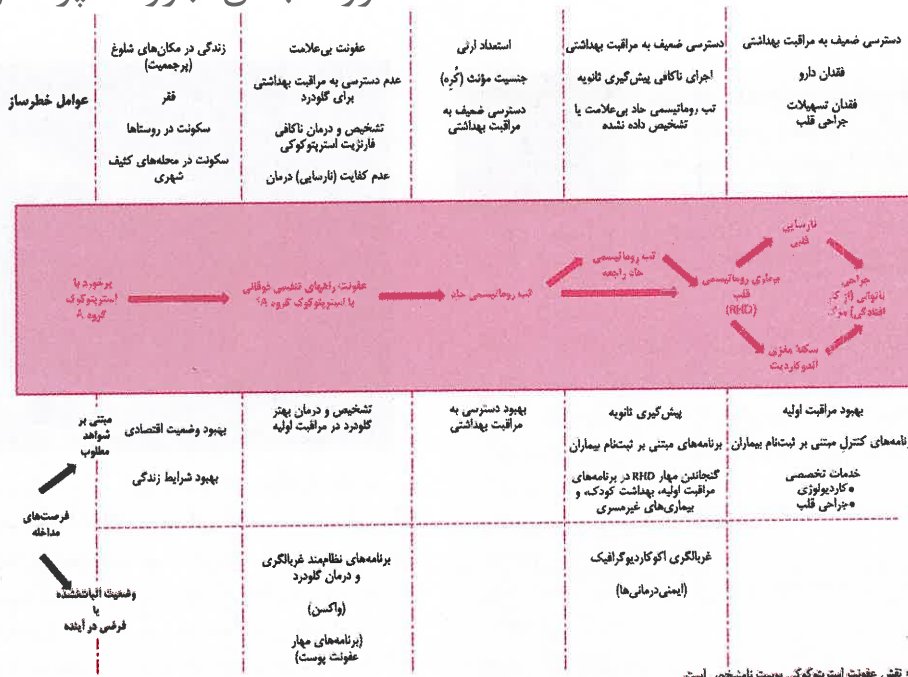
بیماری‌زایی

عوامل مربوط به آرگان‌نسیسم

براساس شواهد موجود فعلی، ARF منحصرأ ناشی از عفونت مجاری تنفسی فوقانی با استرپتوکوک‌های گروه A است (فصل ۱۷۳). اگرچه به طور سنتی (از نظر کلاسیک) برخی از سروتیپ‌های خاص M (به ویژه انواع ۱، ۳، ۵، ۶، ۱۴، ۱۸، ۲۴، ۲۷، و ۲۹)، در مناطقی با میزان بروز بالای بیماری، با ARF همراه بوده‌اند، اما اکنون اعتقاد بر آن است که هر سویه‌ای از استرپتوکوک‌های گروه A از توان ایجاد ARF برخوردار است. نقش بالقوهٔ عفونت پوست و استرپتوکوک‌های گروه C و G هم‌اکنون در حال بررسی است.

۱- گردآمدن موارد بیماری نزد اعضای یک خانواده - مترجم.

۲- concordance: همسازي، تطابق



شکل ۳۸۱-۱ مسیر پاتوژنتیکی تب روماتیسمی حاد و بیماری روماتیسمی قلبی، همراه با عوامل خطر ساز مربوطه و فرصت های مداخله [درمانی] در هر مرحله. مداخلاتی که در پراتنژ آورده شده اند، یا اثبات نشده هستند یا هم اکنون در دسترس نیستند.

و ندول های زیر پوستی هم اکنون نادرند و در کمتر از ۵٪ موارد یافت می شوند.

درگیری قلب

تا ۶۰٪ بیماران مبتلا به ARF به سمت RHD پیش می روند. آندوکارد، پریکارد، یا میوکارد ممکن است مبتلا باشند. آسیب دریچه ای شاه علامت کاردیت روماتیسمی است. درجهٔ میترا ل تقریباً همیشه مبتلا است (گاه همراه با درجهٔ آئورت)؛ درگیری منفرد درجهٔ آئورت نادر است. آسیب دریچه های ریوی یا سه لختی معمولاً ثانوی به افزایش فشارهای ریوی بر اثر بیماری دریچه ای سمت چپ [قلب] است. آسیب زودرس دریچه ای به نارسایی می انجامد. در خلال سالیان آتی، معمولاً در نتیجه دوره های مکرر، ضخیم شدگی لت ها، تشکیل جوشگاه، کلسیفیکاسیون، و تنگی دریچه ممکن است عارض شوند (شکل ۳۸۱-۲). بنابراین، تظاهر مشخصه کاردیت در افرادی که قبلاً مبتلا نشده اند نارسایی میترا ل (گاه همراه با نارسایی آئورت) است. التهاب میوکارد می تواند بر مسیرهای هدایت الکتریکی تأثیر

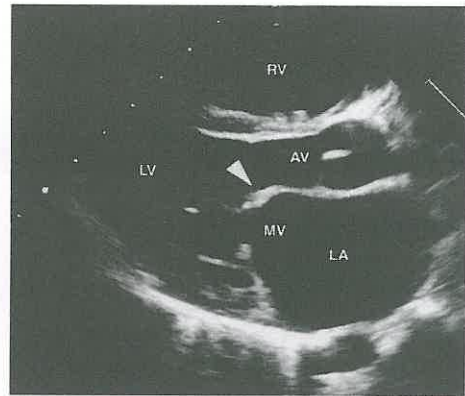
صدمه و گسترش اپی توپ مربوطه می شوند. براساس یک فرضیهٔ دیگر، صدمهٔ آغازین ناشی از تهاجم استریتوکوک به سطوح اپی تلیال و اتصال پروتئین M به کلآژن نوع IV دریچه است که به آن امکان می دهد حالت ایمنی را پیدا کند (اما نه از طریق مکانیسم شباهت مولکولی).

تظاهرات بالینی

یک دورهٔ نهفتگی تقریباً ۳ هفته ای (۵-۱ هفته ای) میان عفونت آغازگر^۱ با استریتوکوک گروه A و پیدایش تظاهرات بالینی ARF وجود دارد. مورد استثنای آن کره و کاردیت گذرشد^۲ هستند، که دورهٔ نهفتگی شان طولانی است و تا ۶ ماه طول می کشد. اگرچه نزد بسیاری از بیماران یک گلودرد قبلی یافت می شود، ولی عفونت پیشین با استریتوکوک گروه A غالباً تحت بالینی است؛ در این موارد عفونت را می توان فقط با استفاده از آزمون آنتی بادی استریتوکوک مسجل کرد. شایع ترین تظاهرات بالینی ARF پلی آرتریت و تب هستند (پلی آرتریت در ۷۵-۶۰٪ و کاردیت در ۶۰-۵۰٪ موارد وجود دارد). میزان شیوع کره در ARF میان اقوام مختلف بسیار متفاوت و از کمتر از ۲٪ تا ۳۰٪ متغیر است. اریتم حاشیه ای^۳

۲-indolent: بطنی الرشد، بدون درد
3- erythema marginatum

۱- برانگیزاننده [بیماری]



شکل ۲-۳۸۱ تصویر اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک (خلال سینه‌ای) از یک پسر ۵ ساله مبتلا به بیماری روماتیسمی مزمن قلب. این تصویر دیاستول نشانگر ضخیم‌شدگی لته‌ها، محدودیت نوک لت قدامی درجهٔ میترال، و برجستگی (برآمدگی) تنهٔ لت به سمت دیوارهٔ بین‌بطنی است. این نما (که توسط نوک پیکان مشخص شده است) غالباً دفرمیتی "چوب‌هاکی" یا "آرنج" خوانده می‌شود. AV، درجهٔ آنورت؛ LA، دهلیز چپ؛ LV، بطن چپ؛ MV، درجهٔ میترال؛ RV، بطن راست.

بگذارد و موجب طولانی شدن فاصلهٔ P-R (بلوک دهلیزی - بطنی درجه اول یا به‌ندرت بلوک با درجه بالاتر) و آهسته (مایلیم) شدن صدای اول قلب گردد.

افرادی که RHD دارند غالباً برای سال‌ها قبل از پیشرفت بیماری درجه‌ای به سوی نارسایی قلبی، بدون علامت هستند. افزون بر این، به‌ویژه در شرایط کمبود منابع و امکانات، ARF معمولاً تشخیص داده نمی‌شود؛ بنابراین کودکان، نوبالین، و نوجوانان ممکن است مبتلا به RHD باشند ولی از آن آگاهی نداشته باشند. این موارد می‌توانند با استفاده از اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شوند؛ سمع [قلب] برای تشخیص RHD در بیماران بی‌علامت از حساسیت و ویژگی اندکی برخوردار است. غربالگری اکوکاردیوگرافیک کودکان در سنین مدرسه در اقوامی که نزد آنان نرخ RHD بالا است، در حال کاربرد گسترده‌تر است و با بهبود تکنولوژی در زمینهٔ اکوکاردیوگرافی قابل حمل (پرتابل) و در دسترس بودن دستورالعمل‌های مورد پذیرش همگان برای تشخیص RHD در اکوکاردیوگرافی، سهولت بیشتری یافته است (جدول ۱-۳۸۱). اگرچه تشخیص RHD قطعی در غربالگری اکوکاردیوگرافیک باید موجب آغاز پیش‌گیری

معیارهای فدراسیون جهانی قلب
برای تشخیص اکوکاردیوگرافیک
بیماری روماتیسمی قلب (RHD)
در افراد زیر ۲۰ سال^۱

جدول ۱-۳۸۱

RHD قطعی (A, B, C, یا D):

- (A) MR پاتولوژیک و حداقل دو نمای مورفولوژیک RHD در MV
(B) میانگین شیب (گرادیان) $MS \leq 4 \text{ mmHg}$ (نوجه: ناهنجاریهای مادرزادی MV باید رد شوند)
(C) AR پاتولوژیک و حداقل دو نمای مورفولوژیک RHD در AV (نوجه: AV دولتی [bicuspid AV] و گشادی ریشه آنورت باید رد شوند).

(D) بیماری مرزی MV و AV هر دو

RHD مرزی (A, B, یا C):

- (A) حداقل دو نمای مورفولوژیک RHD در MV، بدون MR یا MS پاتولوژیک
(B) MR پاتولوژیک
(C) AR پاتولوژیک
یافته‌های اکوکاردیوگرافیک طبیعی (همهٔ موارد A, B, C، و D):

- (A) MR که همهٔ ۴ معیار دایر را ندارد (MR فیزیولوژیک)
(B) AR که همهٔ ۴ معیار دایر را ندارد (AR فیزیولوژیک)
(C) یک نمای مورفولوژیک منفرد RHD در MV (مانند ضخیم‌شدگی درجه)، بدون هیچ‌گونه تنگی یا رگورژیتاسیون پاتولوژیک همراه
(D) یک نمای مورفولوژیک RHD در AV (مانند ضخیم‌شدگی درجه)، بدون هیچ‌گونه تنگی یا رگورژیتاسیون پاتولوژیک همراه
تعاریف رگورژیتاسیون پاتولوژیک و نماهای مورفولوژیک RHD:

MR پاتولوژیک: همه موارد زیر: در دو نما دیده شوند: در حداقل یک نما، طول جهش خون 1 cm (jet) ؛ اوج سرعت $\leq 3 \text{ m/s}$ ؛ جهش خون بان سیستولی در حداقل یک بوشش (envelope)
AR پاتولوژیک: همه موارد زیر: در دو نما دیده شوند: در حداقل یک نما، طول جهش خون $\leq 1 \text{ cm}$ ؛ اوج سرعت $\leq 3 \text{ m/s}$ ؛ جهش خون بان سیستولی در حداقل یک بوشش
نماهای مورفولوژیک RHD در MV: ضخیم‌شدگی لت قدامی MV $\leq 3 \text{ mm}$ (اختصاصی سن)؛ ضخیم‌شدگی طنبالها [تاندونی]؛ محدودیت حرکت لت؛ حرکت بیش از حد نوک لت حین سیستول
نماهای مورفولوژیک RHD در AV: ضخیم‌شدگی نامنظم یا کانونی؛ نقص روند به هم جفت شدن (جا افتادن)؛ محدودیت حرکت لت؛ پیروزی زندگی (برولایس)

۱- برای مطالعهٔ معیارها در افراد بالای ۲۰ سال، به منبع مربوطه رجوع کنید.

اختصارات: AR، رگورژیتاسیون آنورت؛ AV، درجهٔ آنورت؛ MR، رگورژیتاسیون میترال؛ MS، تنگی میترال؛ MV، درجهٔ میترال.

جدول ۲-۳۸۱

معیارهای سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۲-۲۰۰۳ برای تشخیص تب روماتیسمی و بیماری روماتیسمی قلب (براساس معیارهای جونز تجدیدنظر شده در سال ۱۹۹۲)

مقولات تشخیصی	معیارها
اپیزود اولیه تب روماتیسمی ^۱	دو تظاهر اصلی یا یک تظاهر اصلی و دو تظاهر فرعی به اضافه شواهد عفونت پیشین با استرپتوکوک گروه A
حمله مکرر تب روماتیسمی در یک بیمار بدون بیماری مسجل شده روماتیسمی قلب	دو تظاهر اصلی یا یک تظاهر اصلی و دو تظاهر فرعی به اضافه شواهد عفونت پیشین با استرپتوکوک گروه A
حمله مکرر تب روماتیسمی در یک بیمار با بیماری مسجل شده روماتیسمی قلب ^۲	دو تظاهر فرعی به اضافه شواهد عفونت پیشین با استرپتوکوک گروه A ^۳
کره روماتیسمی	سایر تظاهرات اصلی با شواهد عفونت با استرپتوکوک گروه A مورد نیاز نیستند
کاردیت روماتیسمی با آغاز مودی و بی سروصدا ^۲	به هیچ معیار دیگری نیاز ندارند تا به عنوان بیماری روماتیسمی قلب تشخیص داده شوند
ضایعات دریچه‌ای مزمن بیماری روماتیسمی قلب (بیماران برای نخستین بار با تنگی خالص میترال یا بیماری مختلط دریچه میترال و / یا بیماری دریچه آئورت رجوع می‌کنند) ^۴	کاردیت اصلی
تظاهرات اصلی	پلی آرتریت کره اریتم حاشیه‌ای ندول‌های زربوستانی
تظاهرات فرعی	بالینی: تب، پلی آرترالژی آزمایشگاهی: افزایش ESR یا شمار لکوسیت‌ها ^۵ الکتروکاردیوگرام: طولانی شدن فاصله P-R
شواهد مؤید عفونت استرپتوکوکی پیشین در عرض ۴۵ روز گذشته	عیار بالا یا صعودی آنتی‌استرپتولیزین O یا سایر آنتی‌بادی‌های استرپتوکوکی، یا کشت مثبت گلو، یا آزمون سریع آنتی‌ژن برای استرپتوکوک گروه A، یا مخمלק اخیر ^۵

۱- بیماران ممکن است با پلی آرتریت (یا با فقط پلی آرترالژی یا متو آرتریت) و با چندین (≥ ۳) تظاهر فرعی دیگر، همراه با شواهد عفونت اخیر با استرپتوکوک گروه A، رجوع کنند. برخی از این موارد ممکن است بعداً تب روماتیسمی از آب درآیند. عاقلانه و محتاطانه آن است که آنها را موارد «تب روماتیسمی احتمالی» در نظر گرفت (زمانی که سایر تشخیص‌ها رد شده‌اند) و پروفیلاکسی ثانویه منظم و مرتب را توصیه کرد. این بیماران نیازمند پی‌گیری دقیق و معاینه منظم قلب هستند. این رویکرد احتیاط‌آمیز برای بیماران در گروه‌های سنی آسیب‌پذیر در محیط‌های با میزان بالای بروز بسیار مناسب است.

۲- آندوکاردیت عفونی باید رد شود.

۳- برخی از بیماران مبتلا به حملات مکرر ممکن است واجد این معیارها نباشند.

۴- بیماری مادرزادی قلب باید رد شود.

۵- معیارهای جونز تجدیدنظر شده در سال ۱۹۹۲ شامل افزایش شمار لکوسیت‌ها به عنوان یک تظاهر فرعی آزمایشگاهی نیستند (اما شامل افزایش CRP هستند)، و نیز شامل مخمלק اخیر به عنوان شواهد مؤید عفونت استرپتوکوکی اخیر نیستند.

درگیری مفصل

شایع‌ترین شکل درگیری مفصل در ARF آرتریت (یعنی

ثانویه شود، ولی اهمیت بالینی RHD مرزی هنوز مشخص

نشده است.

معمولاً در عرض ۶ هفته فروکش می‌کنند، اما گاه ممکن است تا ۶ ماه طول بکشد.

تظاهرات پوستی

راش کلاسیک ARF اریتم حاشیه‌ای (فصل ۲۴) است، که به صورت ماکول‌های صورتی رنگی آغاز می‌شود که مرکزشان پاک و محو می‌شود و یک لبه خزنده گسترش‌یابنده بر جای می‌گذارند. راش زودگذر و ناپایدار^۵ است و جلوی چشمان معاینه‌گر پدیدار و ناپدید می‌شود. راش معمولاً روی تنه و گاه روی دست و پا پدید می‌آید، اما تقریباً هرگز روی صورت ایجاد نمی‌شود.

ندول‌های زیرپوستی به صورت پشته‌های^۶ بدون درد، کوچک (۰.۵-۲cm) و متحرک زیر پوست موجود بر روی برجستگی‌های استخوانی (به‌ویژه پنجه دست، پنجه پا، آرنج، پس‌سر، و گاه مهره‌ها) پدید می‌آیند. آنها یک تظاهر دیررس هستند و ۳-۲ هفته پس از آغاز بیماری پدیدار می‌شوند، فقط چند روز تا ۳ هفته دوام می‌آورند، و غالباً با کاردیت همراهند.

سایر تظاهرات

تب در بیشتر موارد ARF روی می‌دهد (اگرچه در موارد کره^۷ خالص به ندرت). اگرچه تب با میزان بالا ($\leq 39.9^{\circ}\text{C}$) قاعده بیماری است، اما تب‌های درجه پایین‌تر نیز ناشایع نیستند. افزایش واکنش‌گرهای مرحله^۸ حاد^۹ نیز در بیشتر موارد وجود دارد.

شواهد عفونت پیشین با استرپتوکوک گروه A

به استثنای کره و کاردیت خفیف، که هر دو می‌توانند بعد از گذشت ماه‌های بسیار بروز یابند، شواهد عفونت پیشین با استرپتوکوک گروه A برای رسیدن به تشخیص ARF الزامی هستند. از آنجا که در بیشتر موارد نتیجه^{۱۰} کشت گلو با پنبه گیر (swab) یا آزمون سریع آنتی‌ژن مثبت نیست، شواهد سرولوژیک معمولاً مورد نیازند. شایع‌ترین آزمون‌های

شواهد عینی^{۱۱} التهاب شامل گرمی، تورم، قرمزی، و/یا حساسیت مفصل نسبت به لمس) و درگیری بیش از یک مفصل (یعنی پلی‌آرتریت) است. پلی‌آرتریت معمولاً مهاجر است و طی چند ساعت از یک مفصل به دیگری منتقل می‌شود. ARF تقریباً همیشه مفاصل بزرگ - بیش از همه زانو، مچ پا، هیپ، و آرنج - را مبتلا می‌کند و نامتقارن است. درد شدید و معمولاً ناتوان‌کننده است تا آن که داروی ضد التهابی آغاز شود.

درگیری مفصل با شدت کمتر نسبتاً شایع است و در دستورالعمل‌های تشخیصی استرالیا به عنوان یک تظاهر اصلی (ماژور) بالقوه در جمعیت‌های پرخطر محسوب شده است، ولی تا هنگام نگارش [این متن] این نکته در معیارهای جونز وارد نشده است. آرترالژی (درد مفصل) بدون التهاب عینی مفصل معمولاً مفاصل بزرگ را با همان الگوی مهاجر پلی‌آرتریت مبتلا می‌کند. در برخی از اقوام، منوآرتریت آسپتیک می‌تواند یک تظاهر ARF در زمان رجوع بیمار^{۱۲} باشد. دلیل این امر ممکن است آغاز زودرس داروی ضد التهابی پیش از استقرار الگوی تیپیک مهاجر باشد.

تظاهرات مفصلی ARF به سالیسیلات‌ها و سایر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) به شدت پاسخ می‌دهند. در واقع، غیرمحمّل است که درگیری مفصلی که بیش از ۲-۱ روز پس از آغاز سالیسیلات‌ها باقی می‌ماند، ناشی از ARF باشد.

کره

کره سیدنهام غالباً در غیاب سایر تظاهرات پدید می‌آید، پس از یک دوره نهفتگی طولانی به دنبال عفونت با استرپتوکوک گروه A ایجاد می‌شود، و عمدتاً در زنان یافت می‌شود. حرکات شبه کره به ویژه سر (که موجب حرکات مشخصه پرتابی^{۱۳} زبان می‌شود) و اندام‌های فوقانی را مبتلا می‌کنند (فصل ۴۴۸). آنها ممکن است فراگیر یا محدود به یک سمت بدن باشند (نیم کره^{۱۴}). در موارد خفیف کره ممکن است فقط در معاینه دقیق مشخص باشد، درحالی که در شدیدترین موارد افراد مبتلا قادر به انجام فعالیت‌های زندگی روزمره نیستند. این اختلال غالباً با ناپایداری (شکستگی) عاطفی یا رفتارهای وسواسی - اضطرابی همراه است که ممکن است بیش از حرکات شبه کره به طول بینجامند (حرکات اخیر

1- objective

۲- زمان بروز بیماری

۳- darting: پرتاب ناگهانی، به سرعت حرکت کردن

4- hemi-chorea

۶- توده‌های

۵- به تدریج محو شوند

7- acute phase reactants

آنتی بیوتیک‌ها

کلیهٔ بیماران مبتلا به ARF باید جهت درمان عفونت آغازگر با استرپتوکوک گروه A، آنتی بیوتیک مکفی دریافت کنند (فصل ۱۷۳). بنی‌سیلین داروی انتخابی است و می‌تواند از راه خوراکی [به صورت فنوکسی‌متیل پنی‌سیلین، ۵۰۰mg (۲۵۰mg) برای کودکان $\geq 27\text{kg}$] دو بار در روز، یا آموکسی‌سیلین ۵۰mg/kg (حداکثر ۱ گرم) در روز، به مدت ۱۰ روز^۱ یا به صورت یک دوز منفرد ۱/۲ میلیون واحدی (۶۰۰,۰۰۰ واحد برای کودکان $\geq 27\text{kg}$) پنی‌سیلین بنزاترین G به صورت IM تجویز شود.

سالیسیلات‌ها و NSAIDها

این داروها را می‌توان، پس از مسجل شدن تشخیص، برای درمان آرتریت، آرترالژی، و تب مورد استفاده قرار داد. آنها در درمان کاردیت یا کره ارزش اثبات‌شده‌ای ندارند. آسپیرین داروی انتخابی است، که با دوز ۵۰ تا ۶۰ mg/kg در روز تا حداکثر دوز ۱۰۰-۸۰ mg/kg در روز (۴-۸g) در روز در بزرگسالان) در ۴-۵ دوز منقسم، تجویز می‌شود. در دوزهای بالاتر بیمار باید از نظر نشانه‌های مسمومیت با سالیسیلات (مانند تهوع، استفراغ، یا وزوز گوش) تحت نظر باشد؛ اگر این نشانه‌ها ظاهر شوند، دوز پایین‌تری باید مورد استفاده قرار گیرد. هنگامی که نشانه‌های حاد در حد قابل‌توجهی (معمولاً در عرض ۲ هفته اول) برطرف شده باشند، دوز را می‌توان به ۵۰-۶۰ mg/kg در روز برای ۴-۲ هفته بعد کاهش داد. تب، تظاهرات مفصلی و افزایش واکنش‌گرهای مرحلهٔ حاد گاه تا ۳ هفته پس از قطع دارو عود می‌کنند. این امر بر عود بیماری دلالت ندارد و آن را می‌توان با از سرگیری سالیسیلات‌ها برای یک دورهٔ کوتاه درمان کرد. ناپروکسن با دوز ۱۰-۲۰ mg/kg در روز، جایگزین مناسبی برای آسپیرین است و نسبت به آن از این مزیت برخوردار است که به صورت دو بار در روز تجویز می‌شود.

نارسایی احتقانی قلب

گلوکوکورتیکوئیدها استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها در

سرولوژیک عبارتند از عیار آنتی‌استرپتولیزین O (ASO) و anti-DNase B (ADB). در صورت امکان، میزان‌های مرجع مختص سن^۱، باید در گروهی از افراد تندرست بومی که اخیراً عفونت استرپتوکوک گروه A نداشته‌اند، تعیین گردند.

مسجل کردن تشخیصی

به دلیل نبود آزمون قطعی، تشخیص ARF متکی بر ترکیبی از تظاهرات بالینی، تیپیک و شواهد عفونت آغازگر با استرپتوکوک گروه A، و رد سایر تشخیص‌ها است. این عدم قطعیت دکتر ت. دوکت جونز را در سال ۱۹۴۴ بر آن داشت که گروهی از معیارها را جهت کمک به تشخیص ارائه کند (که بعداً معیارهای جونز نام گرفتند). در زمان نگارش [این متن]، معیارهای جونز در حال بازنگری بودند ولی نتیجهٔ آن هنوز منتشر نشده است. دستورالعمل تشخیصی موجود همان معیارهای جونز سال ۱۹۹۲ است که توسط "سازمان بهداشت جهانی" به‌روز شده است (جدول ۲-۳۸۱)، اگرچه لازم به یادآوری است که سایر دستورالعمل‌ها (مثلاً در استرالیا و زلاند نو) معیارهای حساس‌تری را برای تشخیص بیماری در شرایط پرخطر یا در اقوامی که در خطر بالای ARF قرار دارند پیشنهاد می‌کنند.

درمان تب روماتیسمی حاد

بیماران با ARF احتمالی باید به دقت پی‌گیری شوند تا از موارد زیر اطمینان حاصل شود: قطعیت تشخیص، درمان نارسایی قلبی و سایر نشانه‌ها، و انجام اقدامات پیش‌گیرانه شامل شروع پیشگیری ثانویه، ثبت نام در یک مرکز ثبت^۲ ARF، و آموزش بهداشت. اکوکاردیوگرافی باید در کلیهٔ موارد احتمالی جهت کمک به تشخیص‌گذاری و تعیین شدت هر کاردیت در حالت پایه^۳ انجام شود. سایر آزمون‌هایی که باید به انجام برسند، در جدول ۳-۳۸۱ فهرست شده‌اند.

هیچ درمانی برای ARF وجود ندارد که تأثیر آن در تغییر احتمال پیدایش یا شدت RHD به اثبات رسیده باشد. به استثنای درمان نارسایی قلبی، که می‌تواند در موارد کاردیت شدید نجات‌بخش باشد، درمان ARF علامتی است.

1- age-specific

۲- registry: ادارهٔ نام‌نویسی بیماران

۳- at baseline: منظور در ابتدای تشخیص است.

نشانه‌ها در کره می‌شوند. این داروها باید در موارد شدید یا مقاوم به درمان مدنظر باشند. پردنیزون یا پردنیزولون را می‌توان با دوز 0.5mg/kg روزانه تجویز و سپس هر چه سریع‌تر (ترجیحاً پس از ۱ هفته، در صورت کاهش نشانه‌ها) قطع کرد، اگرچه در صورت تشدید نشانه‌ها قطع آهسته‌تر یا افزایش موقت دوز دارو ممکن است لازم باشد.

ایمنونوگلوبولین درون‌وریدی (IVIg)

مطالعات محدود نشانگر آن بوده‌اند که IVIG ممکن است موجب رفع سریع‌تر کره شود، اما در فرجام کوتاه‌مدت یا درازمدت کاردیت در ARF بدون کره تأثیری ندارد. در غیاب داده‌های بهتر، IVIG توصیه نمی‌شود (مگر در موارد کره شدید مقاوم به سایر درمان‌ها).

پیش‌آگهی

در صورت عدم درمان، ARF به طور میانگین ۱۲ هفته طول می‌کشد. با درمان، بیماران معمولاً در عرض ۲-۱ هفته از بیمارستان ترخیص می‌شوند. شاخص‌های التهابی باید هر ۲-۱ هفته پیگیری شوند تا این که به حد طبیعی برسند (معمولاً در عرض ۶-۴ هفته)، و پس از ۱ ماه باید اکوکاردیوگرافی انجام شود تا مشخص شود آیا کاردیت پیشرفت کرده است یا خیر. موارد با کاردیت شدیدتر نیازمند پایش دقیق بالینی و اکوکاردیوگرافیک برای مدتی طولانی‌تر هستند.

پس از برطرف شدن اپیزود حاد، اولویت ساماندهی [وضعیت] بیمار عبارت از حصول اطمینان از پیگیری بالینی درازمدت و تدارک یک رژیم پیشگیری ثانویه است. بیماران باید به مرکز ثبت محلی ARF (در صورت وجود) ارجاع شوند، و لازم است با مسئولین مراقبت اولیه تماس برقرار شود تا از وجود برنامه‌ای جهت پیگیری و تجویز پیشگیری ثانویه قبل از ترخیص بیمار اطمینان حاصل شود. همچنین بیماران و خانواده آنها باید درباره بیماری‌شان آموزش ببینند (با تأکید بر اهمیت رعایت پیشگیری ثانویه).

ARF همچنان مورد اختلاف نظر است. دو متآنالیز نتوانسته‌اند فایده‌ای را برای گلوکوکورتیکوئیدها در مقایسه با دارونما یا سالیسیلات‌ها در بهبود پی‌آمد (فرجام) کوتاه‌مدت یا درازمدت‌تر کاردیت نشان دهند. اما، مطالعات مربوط به این متآنالیزها همگی بیش از ۴۰ سال پیش انجام شدند و داروهایی را که امروزه متداول هستند مورد استفاده قرار ندادند. بسیاری از پزشکان موارد کاردیت شدید (عامل نارسایی قلبی) را با گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌کنند (با این اعتقاد که آنها می‌توانند التهاب حاد را کاهش دهند و موجب رفع سریع‌تر نارسایی شوند). با این حال، مزایای بالقوه این درمان باید در برابر اثرات نامطلوب احتمالی آن مورد سنجش قرار گیرند. در صورت استفاده از این درمان، پردنیزون یا پردنیزولون با دوز 2mg/kg -۱ در روز (حداکثر 80mg)، معمولاً برای مدت چند روز یا حداکثر ۳ هفته، توصیه می‌شود.

درمان نارسایی قلبی

به فصل ۲۸۰ رجوع کنید.

استراحت و بستری

توصیه‌های سنتی مبنی بر استراحت درازمدت در بستر، که زمانی سنگ‌بنای درمان بودند، دیگر به طور گسترده اجرا نمی‌شوند. در عوض، استراحت در بستر باید برحسب نیاز در صورت وجود آرتری و آرترالژی، و برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، تجویز شود. هنگامی که نشانه‌ها به خوبی مهار شدند، برحسب تحمل بیمار می‌توان به تدریج او را به حرکت درآورد.^۱

کره

داروهای ویژه مهار حرکات غیرطبیعی، مدت یا فرجام (پی‌آمد) کره را تغییر نمی‌دهند. موارد خفیف را معمولاً می‌توان با تدارک یک محیط آرام و ساکت سامان داد. در بیماران مبتلا به کره شدید، کاربامازپین یا والپروات سدیم از هالوپریدول بهترند. تا ۲-۱ هفته ممکن است پاسخی دیده نشود، و دارو باید به مدت ۲-۱ هفته پس از فروکش کردن نشانه‌ها ادامه یابد. شواهد اخیر نشان می‌دهند که کورتیکواستروئیدها مؤثر هستند و منجر به کاهش سریع‌تر

جدول ۳-۳۸۱ آزمون‌های توصیه شده در موارد تب روماتیسمی حاد احتمالی

توصیه‌های ویژه همه موارد

شمارش سلول‌های سفید خون
سرعت رسوب آرتروسیت
پروتئین واکنشی C
کشت خون در صورت وجود تب
الکتروکاردیوگرام (در صورت طولانی بودن فاصله P-R یا وجود سایر ناهنجاری‌های ریتم، پس از ۲ هفته و در صورت تداوم ناهنجاری دوباره پس از ۲ ماه تکرار شود)
عکس سینه در صورت وجود شواهد بالینی یا اکوکاردیوگرافیک کاردیت
اکوکاردیوگرام (در صورت منفی بودن یک ماه بعد تکرار شود)
نمونه‌برداری از گلو (ترجیحاً پیش از تجویز آنتی‌بیوتیک) - کشت برای استرپتوکوک گروه A
سرولوژی از نظر آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک: در صورت امکان، عیار آنتی‌استرپتولیزین O و anti-DNase B هر دو سنجیده شود (اگر آزمون در بار اول مؤثر بیماری نباشد، آن را ۱۴-۱۰ روز بعد تکرار کنید)

آزمون‌های ویژه تشخیص‌های دیگر، براساس تظاهرات بالینی

کشت مکرر خون برای آندوکاردیت احتمالی
آسپیراسیون مفصل (بررسی میکروسکوپی و کشت) برای آرتریت سینیک احتمالی
مس، سرولو بلاسمین، آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، غربالگری دارویی برای حرکات شبه کره
سرولوژی و شاخص‌های خودایمن برای آرتریت آربوویروسی، خودایمن یا واکنشی

پیشگیری

پیشگیری اولیه

در حالت آرمانی، پیشگیری اولیه شامل حذف عوامل خطر ساز اصلی برای عفونت استرپتوکوکی (به ویژه تراکم جمعیتی بالا^۱) خواهد بود. انجام این کار در بسیاری از مناطق با شیوع بالای ARF دشوار است.

بنابراین، سنگ‌بنای پیشگیری اولیه برای ARF همچنان پروفیلاکسی اولیه (یعنی درمان به‌هنگام و کامل گلودرد استرپتوکوکی گروه A با آنتی‌بیوتیک‌ها) است. در صورت تجویز در عرض ۹ روز از آغاز گلودرد، یک دوره پنی‌سیلین (آن گونه که بیشتر برای درمان ARF شرح داده شد) از تقریباً کلیه موارد ARF که در غیر این صورت پدید می‌آیند، پیشگیری خواهد کرد. در شرایطی که ARF و RHD شایع‌اند ولی روش تشخیص میکروبیولوژیک فارنزیت استرپتوکوکی گروه A در دسترس نیست، مثلاً در کشورهایی که از کمبود منابع و امکانات رنج می‌برند، دستورالعمل‌های مراقبت اولیه اغلب توصیه می‌کنند که کلیه بیماران مبتلا به گلودرد با پنی‌سیلین تحت درمان قرار گیرند

یا، به جای آن، یک الگوریتم بالینی جهت تشخیص بیماران که در معرض خطر بالاتر فارنزیت استرپتوکوکی گروه A قرار دارند مورد استفاده قرار گیرد. این رویکردها، اگرچه کامل نیستند، بر اهمیت پیشگیری از ARF به هزینه درمان اضافی بسیاری از موارد گلودرد که ناشی از استرپتوکوک گروه A نیستند، تأکید می‌کنند.

پیشگیری ثانویه

سنگ‌بنای کنترل ARF و RHD پیشگیری ثانویه است. از آنجا که بیماران مبتلا به ARF در مقایسه با کل جامعه در معرض خطر بسیار بالاتری از نظر پیدایش اپیزود بعدی ARF به دنبال یک عفونت استرپتوکوکی گروه A قرار دارند، پس باید جهت پیشگیری از عود برای مدت طولانی پنی‌سیلین به عنوان پروفیلاکسی دریافت کنند. بهترین آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری ثانویه پنی‌سیلین بنزاتین G (۱/۲ میلیون واحد، یا ۶۰۰,۰۰۰ واحد برای افراد با وزن $\geq 27\text{kg}$) است که هر ۴ هفته یا، برای اشخاصی که تصور می‌شود در معرض خطر بسیار بالا قرار دارند، هر ۳ یا حتی ۲

اسکلروز سیستمیک (اسکلرودرمی) و ۳۸۲ اختلالات مربوطه

John Varga

تعریف

اسکلروز سیستمیک (SSc) یک اختلال نادر بافت همبند است که با درگیری دستگاه‌های مختلف بدن، تظاهرات بالینی متنوع، و سیر مزمن و اغلب پیشرونده همراه با ناتوانی و مرگ‌ومیر قابل توجه مشخص می‌شود. مشارکت ژن‌های متعددی در ایجاد استعداد نسبت به بیماری دخیل است؛ با این حال، برخوردهای محیطی نقش مهمی در ایجاد SSc ایفا می‌کنند. به دنبال مرحله اولیه بیماری، که با تظاهرات التهابی واضح همراه است، تغییرات کارکردی و ساختمانی در بسیاری از بسترهای عروقی و اختلال کارکرد پیشرونده اندام‌های احشایی بر اثر فیبروز به نمای بالینی غالب بیماری تبدیل می‌شوند. اگرچه وجود پوست ضخیم‌شده (اسکلرودرمی) شاه‌علامتی است که SSc را از سایر بیماری‌های بافت همبند متمایز می‌کند، اما سفتی و سختی پوست می‌تواند در آشکال لوکالیزه اسکلرودرمی و سایر اختلالات روی دهد (جدول ۳۸۲-۱). بیماری را می‌توان عمدتاً براساس الگوی درگیری پوست، و نیز تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی، به دو زیرگروه اصلی اسکلروز پوستی منتشر و محدود طبقه‌بندی کرد (جدول ۳۸۲-۲). SSc پوستی منتشر (dcSSc) با سفتی و سختی گسترده پوست بروز می‌کند که در انگشتان دست آغاز می‌شود و از بخش دیستال اندام‌ها رو به بالا به سوی بخش پروگزیمال آنها، صورت، و تنه گسترش می‌یابد. این بیماران در معرض فیبروز زودرس [بافت بینابینی ریه و درگیری حاد کلیه هستند. برعکس، در SSc پوستی محدود (lcSSc)، بیماران ممکن است سال‌ها پیش از پیدایش سایر تظاهرات

توصیه‌های انجمن قلب آمریکا در مورد مدت پیشگیری ثانویه*

جدول ۴-۳۸۱

وضعیت بیمار	مدت پیشگیری
تب روماتیسمی بدون کاردیت	تا ۵ سال پس از آخرین حمله یا تا ۲۱ سالگی (هر کدام که طولانی‌تر باشد)
تب روماتیسمی با کاردیت اما بدون بیماری درجه‌ای باقیمانده	تا ۱۰ سال پس از آخرین حمله یا تا ۲۱ سالگی (هر کدام که طولانی‌تر باشد)
تب روماتیسمی با بیماری درجه‌ای با رجوع، که از نظر بالینی یا در اکوکاردیوگرافی مشخص باشد	تا ۱۰ سال پس از آخرین حمله یا تا ۴۰ سالگی (هر کدام که طولانی‌تر باشد)؛ در برخی از موارد پیش‌گیری تمام عمر

* اینها فقط توصیه هستند و در صورت نیاز برحسب شرایط جداگانه هر فرد باید تعدیل شوند. توجه داشته باشید که برخی از سازمان‌ها پیش‌گیری را برای دست کم ۱۰ سال پس از آخرین ایزود یا تا ۲۱ سالگی (هر کدام که طولانی‌تر باشد) (صرف نظر از وجود کاردیت در اولین ایزود) توصیه می‌کنند.

هفته تجویز شود؛ با این حال، در صورتی که دوزبندی ۴ هفته‌ای [از سوی بیمار] به خوبی میسر و قابل اجرا باشد، دوزهای با فواصل زمانی کمتر به ندرت مورد نیازند. به جای آن می‌توان از پنی‌سیلین خوراکی V (۲۵۰mg) دو بار در روز استفاده کرد، اما تأثیر این روش از پنی‌سیلین بنزاتین G کمتر است. در بیماران حساس به پنی‌سیلین می‌توان از اریترومايسين (۲۵۰mg) دو بار در روز استفاده کرد.

مدت پیشگیری ثانویه به عوامل مختلفی بستگی دارد، به ویژه زمان سپری‌شده از آخرین ایزود ARF (با گذشت زمان احتمال عود کاهش می‌یابد)، سن (با افزایش سن احتمال عود کاهش می‌یابد)، و شدت RHD (در صورت شدید بودن، اجتناب از حتی خطر بسیار اندک عود - به دلیل عوارض بالقوه وخیم - عاقلانه است) (جدول ۴-۳۸۱). بهترین روش آن است که پیشگیری ثانویه به صورت بخشی از یک برنامه هماهنگ کنترل RHD، با محوریت یک مرکز ثبت بیماران، ارائه شود. مراکز ثبت امکان و توان پی‌گیری بیماران را افزایش می‌دهند و آنانی را که پروفیلاکسی را رعایت نمی‌کنند شناسایی می‌کنند و راهبردهایی برای افزایش همکاری بیمار ارائه می‌دهند.

این سندرم SSc بدون اسکلرودرمی نامیده شده است.

اپیدمیولوژی

SSc یک بیماری اکتسابی تک‌گیر با توزیعی جهانی است و کلیه نژادها را مبتلا می‌کند. در ایالات متحده، میزان بروز آن ۹-۱۹ مورد در میلیون در سال است. تنها مطالعه مبتنی بر جامعه که بر روی SSc انجام شد، میزان شیوع آن را ۲۸۶ مورد در میلیون نشان داد. تعداد موارد SSc در ایالات متحده ۱۰۰,۰۰۰ برآورد شده است، اما اگر بیمارانی که فاقد معیارهای اکید و دقیق طبقه‌بندی هستند نیز در نظر گرفته شوند رقم فوق ممکن است بسیار بالاتر باشد. مطالعات مربوط به انگلستان، استرالیا و ژاپن میزان‌های پایین‌تری از SSc را نسبت به ایالات متحده نشان دادند. سن، جنس، و نژاد عوامل مهمی هستند که استعداد ابتلا به بیماری را تعیین می‌کنند. SSc، همانند سایر بیماری‌های بافت همبند، در زنان بسیار بیشتر دیده می‌شود (۴/۶ به ۱)، و بیشترین میزان آن در سنین باروری است و پس از یائسگی کاهش می‌یابد. اگرچه SSc می‌تواند در هر سنی ظهور کند، ولی شایع‌ترین سن آغاز آن در هر دو شکل پوستی محدود و منتشر ۵۰-۳۰ سالگی است. در سیاهپوستان میزان بروز بالاتر از سفیدپوستان، و سن شروع بیماری پایین‌تر است. افزون بر این، سیاهپوستان بیشتر احتمال دارد که به شکل پوستی منتشر SSc (همراه با درگیری بافت بینابینی ریه و پیش‌آگهی بدتر) مبتلا باشند.

ملاحظات ژنتیکی

به طور کلی وراثت نقش نسبتاً اندکی در بروز SSc دارد، و ارتباطات ژنتیکی تاکنون شناخته‌شده فقط سهم اندکی در ایجاد استعداد نسبت به بیماری دارند. میزان تطابق و توافق^۲ (بروز همزمان) برای SSc میان دوقلوهای منوزیگوت^۳ نسبتاً پایین (۴/۷٪) است، ولی این میزان برای حضور آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)



1- Raynaud's phenomenon

۲- concordance rate: نرخ همسازی

۳- تک تخمی

بیماری‌های همراه با سفتی و سختی پوست

جدول ۱- ۳۸۲

اسکلروز سیستمیک (SSc)
SSc پوستی محدود
SSc پوستی منتشر
اسکلرودرمی لوکالیزه
مورفه‌ای قطره‌ای (بلاک)*، مورفه‌ای منتشر (پان اسکلرونیک)، مورفه‌ای ناولی
اسکلرودرمی خطی، ضربه شمشیر (coup de sabre)، آتروفی نیمی از صورت (همی‌فاسیال)
مورفه‌ای بان اسکلروزی
سندرم‌های همپوشانی
بیماری مختلط بافت همبند
SSc / پلی‌موزیت
سندرم پوست سخت
اسکلریدم دیابتی و اسکلریدم بوشکه
اسکلرومیکروم (موسینوز بابولی)
بیماری مزمن پیوند علیه میزان
فاسیت منتشر همراه با اتوزینوفیلی (بیماری شولمن، فاسیت اتوزینوفیلی)
اختلالات شبه اسکلرودرمی ناشی از مواد شیمیایی و دارو
بیماری ناشی از کلرید وینیل
سندرم اتوزینوفیلی - میالزی (مرتبط با L- تریتوفان)
فیبروز سیستمیک نفروزنیک (مرتبط با گادولینیوم)
سندرم بارانتو-پلاستیک

* guttate morphea

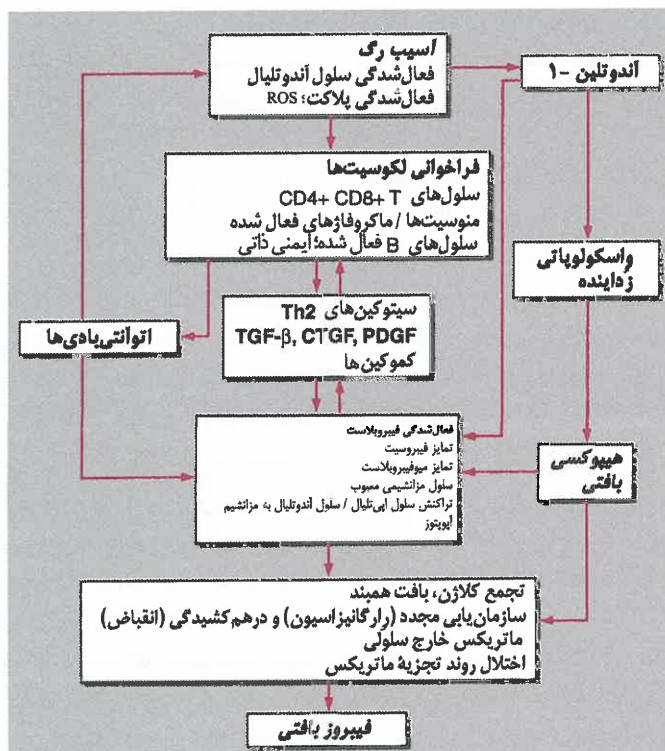
SSc به پدیده رینو^۱ مبتلا باشند. در این بیماران درگیری پوست محدود به انگشتان دست (اسکلروداکتیلی)، بخش دیستال اندام‌ها و صورت باقی می‌ماند، و تنه مبتلا نیست. مجموعه کلسینوز پوستی، پدیده رینو، اختلال تحرک مری، اسکلروداکتیلی، و تالانژکتازی، که در برخی از مبتلایان به lSSc دیده می‌شود، سندرم CREST نام دارد. درگیری اندام‌های احشایی در lSSc تمایل به پیشروی بی‌سروصدا دارد، و هیپرتانسیون شریان ریوی (PAH)، بیماری بافت بینابینی ریه، هیپوتیروئیدی، و سیروز صفراوی اولیه می‌توانند به صورت عوارض دیررس (نهایی) lSSc رخ دهند. در برخی از بیماران، پدیده رینو و سایر تظاهرات تبیک SSc در غیاب ضخیم‌شدگی پوست روی می‌دهند.

جدول ۲-۳۸۲		زیرگروه‌های اسکروز سیستمیک (SSc): ویژگی‌های SSc پوستی محدود در برابر SSc پوستی منتشر
ویژگی شاخص	SSc پوستی محدود	SSc پوستی منتشر
درگیری پوست	شروع تدریجی و بی‌سر و صدا. محدود به انگستان دست، ناحیهٔ دیستان نسبت به آرنج‌ها، صورت؛ پیشروی آهسته	شروع سریع. منتشر: انگستان دست، اندام‌ها (دست و پا)، صورت، تنه؛ پیشروی سریع
پدیدهٔ رینو	پیش از درگیری پوست بدید می‌آید (گاهی سال‌ها)؛ می‌تواند با ایسکمی وخیم همراه باشد	شروع آن همزمان با درگیری پوست است؛ ایسکمی وخیم شیوع کمتری دارد
درگیری عصلانی-استخوانی	آرترالژی خفیف	آرترالژی شدید، سندرم تونل کارپال، صداهای مالش تاندونی
بیماری بینابینی ریه	به آهستگی پیشرونده است، عموماً خفیف	شایع، زودرس و پیشرونده؛ می‌تواند شدید باشد
هیپر تانسین شریان ریوی	شایع، دیررس، ممکن است به صورت یک عارضهٔ منفرد روی دهد	اغلب همراه با بیماری بینابینی ریه روی می‌دهد
بحران کلیوی اسکروزدرمیک	بسیار نادر	در ۱۵٪ موارد روی می‌دهد؛ عموماً زودرس (کمتر از ۴ سال از شروع بیماری)
کلسینوز پوستی	شایع، بارز و مشخص	شیوع کمتری دارد، خفیف
اتوآنتی‌بادی‌های شاخص	ضد سانترومر	ضد توپوایزومراز I (Scl-70)، ضد RNA پلی‌مراز III

انترفرون دخالت دارند (*STAT4*, *IRF7*, *IRF5*), *TNFAIP3* و *TLR2*). افزون بر این، مطالعات بر روی ژن‌های نامزد و GWAS هر دو نشانگر ارتباط [بیماری] با ژن‌های موجود در کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC)، شامل *NOTCH4* و *PSORS1C1* بوده‌اند. برخی از این جایگاه‌های ژنتیکی، علاوه بر ایجاد استعداد نسبت به بیماری، با تظاهرات بالینی یا زیرگروه‌های سرولوژیک خاصی از بیماری ارتباط دارند، که از میان آنها می‌توان به بیماری بینابینی ریه (ILD) (*CD226*, *CTGF*)، PAH (*TNIP1*) و بحران کلیوی اسکروزدرمیک (*HLA-DRB1**) اشاره کرد. اگرچه پی‌آمدهای کارکردی این واریان‌های ژنی هم‌اکنون به خوبی شناخته نشده‌اند، اما آنها ممکن است موجب تغییر کارکرد ایمنی شوند که باعث افزایش استعداد نسبت به پیدایش روند خودایمنی و التهاب می‌شود. نکتهٔ مهم آن است که بسیاری از واریان‌های استعداد ژنتیکی مرتبط با SSc در سایر اختلالات خودایمن (شامل SLE، آرتریت روماتوئید، و پسوریازیس) نیز دیده می‌شوند، که دلالت بر وجود مسیرهای مشترک در میان این

بسیار بالاتر است. از سوی دیگر، این یافته که در ۱/۶٪ مبتلایان به SSc یکی از بستگان درجه اول نیز مبتلا به بیماری است (میزان شیوعی که بسیار بالاتر از جمعیت عمومی است)، دلالت بر یک نقش ژنتیکی در استعداد ابتلا به بیماری دارد. خطر بروز پدیده رینو، بیماری بینابینی ریه و سایر بیماری‌های خودایمن، شامل لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) (فصل ۳۷۸)، آرتریت روماتوئید (فصل ۳۸۰)، و تیروئیدیت خودایمن (فصل ۴۰۵) نیز، افزایش می‌یابد. رویکردهای مربوط به بررسی نقش ژنتیک در SSc از آنالیز پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP)^۱ ژن‌های نامزد و مطالعات مربوط به ارتباط ژنوم [یا بیماری] (GWAS)^۲ استفاده می‌کنند. مطالعات بر روی ژن‌های نامزد در SSc نشانگر ارتباطاتی با واریان‌های ژنی متعدد بوده‌اند که بسیاری از آنها با روند فعال‌شدگی و پیام‌رسانی لنفوسیت B و T ارتباط دارند (*IRAK1*, *CSK*, *CD247*, *BLK*, *BANK1*, *PTPN22*, *IL2RA*, *TNIP1*). *IRAK1* که یک ژن درگیر در ایمنی ذاتی و تطبیقی هر دو را کد می‌کند، نخستین ژن وابسته به X است که با SSc ارتباط دارد و ممکن است در بروز بیشتر بیماری در زنان نقش داشته باشد. سایر واریان‌های ژنی مرتبط با SSc در ایمنی ذاتی و مسیرهای

1- single nucleotide polymorphism
2- genome-wide association studies



شکل ۱-۳۸۲ آسیب اولیه عروقی در افراد از نظر ژنتیکی مستعد موجب تغییر در کارکرد و ساختمان عروق، التهاب، و خودایمنی می‌شود. واکنش‌های التهابی و ایمنی آغازگر و تداوم‌بخش روند فعال‌شدن و تمایز فیبروبلاست‌ها هستند، که موجب فیبروز (فیبرزایی) پاتولوژیک و آسیب برگشت‌ناپذیر بافتی می‌شود. آسیب عروقی موجب ایسکمی بافتی می‌شود که خود بیشتر باعث فیبروز پیش‌رونده و آتروفی می‌گردد. CTGF، فاکتور رشد بافت همبند؛ PDGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت؛ TGF-β، فاکتور رشد ترانسفورمان β.

نقش مهمی در بروز SSC دارند. بیماران مبتلا به SSC شواهدی از عفونت مزمن بافت ضایعه با ویروس اپشتین-بار (EBV) دارند. همچنین میزان آنتی‌بادی‌های ضد ویروس سیتومگال انسانی (hCMV) در سرم مبتلایان به SSC افزایش می‌یابد، و اتوانتی‌بادهای ضد توپوایزومراز I (Sci-70) اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی مربوط به hCMV را مورد شناسایی قرار می‌دهند، که این امر شباهت مولکولی را به عنوان یک ارتباط مکانیستی^۲ احتمالی میان عفونت hCMV و SSC مطرح می‌کند. یک اپیدمی (همه‌گیری) از یک سندرم نوظهور با تظاهرات دال بر SSC، در دهه ۱۹۸۰ در اسپانیا رخ

اختلالات دارد. ارتباطات ژنتیکی که تاکنون مشخص شده‌اند فقط بخشی از توارث‌پذیری SSC را توجیه می‌کنند، و GWASها، نقشه‌برداری دقیق [از ژن‌ها] و تعیین سکانس^۱ مجدد مناطق موردنظر DNA جهت تشخیص سایر عوامل استعدادزای ژنتیکی در SSC، به‌ویژه واریان‌های نادر، هم‌اکنون در حال انجام هستند.

عوامل محیطی و عوامل خطر ساز شغلی

علاوه بر سهم نسبتاً اندک ژنتیک در ایجاد استعداد نسبت به بیماری، عوامل محیطی مانند عوامل عفونی، میکروب‌های روده‌ای، و تماس‌های شغلی، تغذیه‌ای و دارویی نیز احتمالاً

1- sequencing: تعیین ترادف، سکانس‌برداری

۲- سازوکاری، ساختاری

داد. این همه‌گیری، که سندرم روغن سمی^۱ نام گرفت، به مصرف روغن‌های بذر کلم آلوده که برای آشپزی مورد استفاده قرار می‌گرفتند، نسبت داده شد. یک همه‌گیری دیگر، به نام سندرم اتوزینوفیلی - میالژی (EMS)، یک دهه بعد روی داد و به مصرف مکمل‌های غذایی حاوی L-تریپتوفان نسبت داده شد. اگرچه این سندرم‌های سمی - اپیدمیکی ظهور هر دو با تغییرات پوستی مزمن شبه‌اسکلروderمی و درجات متغیری از ابتلای اندام‌های احشایی مشخص می‌شدند، ولی دارای ویژگی‌های بالینی، آسیب‌شناختی و آزمایشگاهی بودند که آنها را از SSc متمایز می‌کردند. تماس‌های شغلی که به طور تجربی (در عمل) با SSc ارتباط دارند، عبارتند از غبار سیلیس در معدن‌کاران، کلرید پلی‌وینیل (PVC)، رزین‌های اپوکسی، و هیدروکربن‌های معطر (آروماتیک) شامل تولوئن و تری‌کلرواتیلن. داروهای دخیل در بیماری‌های شبه SSc عبارتند از بلئومایسین، پنتازوسین و کوکائین، و سرکوبگرهای اشتها که با هیپر تانسین [شریان] ریوی ارتباط دارند. اگرچه گزارش مورددها^۲ و مطالعات مربوط به SSc در زنان دارای کاشت پستان از جنس سیلیکون به نگرانی‌هایی درباره نقش اتیولوژیک احتمالی سیلیکون در SSc دامن زده بودند، اما پژوهش‌های اپیدمیولوژیک در مقیاس وسیع [در این رابطه] به شواهدی مبنی بر افزایش میزان شیوع SSc دست نیافتند.

بیماری‌زایی

سه فرآیند پاتوفیزیولوژیک اصلی زیر تظاهرات بالینی متنوع SSc را پدید می‌آورند: (۱) میکروآنژیوپاتی منتشر، (۲) التهاب و روند خودایمنی، و (۳) فیبروز احشایی و عروقی در اندام‌های مختلف (شکل ۱-۳۸۲). خودایمنی و تغییر واکنش‌دهی عروقی تظاهرات اولیه هستند. برهم‌کنش پیچیده و پویا میان این فرآیندها آغازگر روند فیبروتیک است و سپس آن را تقویت می‌کند.

مدل‌های حیوانی بیماری

مدل حیوانی واحدی از SSc وجود ندارد که سه فرآیند اصلی مشخص‌کننده بیماری‌زایی آن را به طور کامل بازتولید کند، اما برخی از مدل‌ها ویژگی‌های خاصی از بیماری انسانی (شامل فیبروز، درگیری ریزرگ‌ها، و خودایمنی) را تجدید

می‌کنند. موش سخت‌پوست^۳ (Tsk1) بر اثر یک جهش در ژن فیبریلین-۱ مبتلا به ضخیم‌شدگی خودبه‌خود پوست می‌شود. پروتئین جهش‌یافته فیبریلین-۱ شبکه به هم پیوسته ماتریکس خارج سلولی را از هم می‌گسلد و موجب خطا در روند فعال‌شدگی فاکتور رشد ترانسفورمان β (TGF- β) می‌شود. جهش‌های ژن فیبریلین-۱ با بیماری مارفان و سندرم پوست خشک (سخت) همراهند، اما با SSc خیر. در موش‌ها می‌توان با تزریقات بلئومایسین، HOCL یا rRNA دورشته‌ای یا با پیوند سلول‌های طحال یا مغز استخوان که از نظر HLA ناسازگار هستند، فیبروز در پوست و ریه‌ها ایجاد کرد. جرح و تعدیل‌های ژنتیکی هدفمند در موش‌ها موجب پیدایش مدل‌های جدید بیماری می‌شوند که از آنها می‌توان برای تمایز نقش بیماری‌زای مولکول‌های جداگانه (منفرد)، انواع سلول‌ها، و شبکه‌ها استفاده کرد. برای نمونه، موش‌های فاقد Smad3^۴ (یک ناقل سیگنال TGF- β درون سلولی)، آدیپونکتین، یا گیرنده فعال‌شده توسط تکثیرگر پروکسی‌زوم (PPAR)^۵ گاما (که یک گیرنده هسته‌ای است)، یا موش‌هایی که Wnt10b یا آدیپونکتین را بیش از حد ظاهر می‌ساختند، نسبت به اسکلروderمی آزمایشی ناشی از مواد شیمیایی مقاوم یا بسیار حساس بودند. این مدل‌های موشی کاربرد بالقوه‌ای در ارزیابی پیش‌بالینی درمان‌های بالقوه دارند.

میکروآنژیوپاتی

درگیری رگ‌های خونی کوچک در SSc بسترهای عروقی متعددی را در بر می‌گیرد و پیامدهای بالینی مهمی شامل پدیده رینو، زخم‌های ایسکمیک انگشتان، بحران کلیوی اسکلروderمیک، و PAH دارد. پدیده رینو، که یک تظاهر زودرس بیماری است، با تغییر واکنش جریان خون به مواجهه با سرما مشخص می‌شود. این ناهنجاری کارکردی ابتدائاً برگشت‌پذیر، با تغییراتی در دستگاه‌های عصبی خودمختار و محیطی، شامل اختلال در تولید نوروپپتیدهایی همچون پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین از اعصاب حسی اوران و حساسیت بالای گیرنده‌های آدرنرژیک α_2 موجود بر روی سلول‌های عضله صاف رگ‌ها، همراه است. پدیده رینوی منفرد (اولیه) بسیار شایع و عموماً خوش‌خیم و غیرپیش‌رونده است. برعکس، پدیده رینوی مرتبط با SSc غالباً پیش‌رونده

1- toxic oil syn.

2- case reports

3- tight-skin mouse: موش با پوست سخت و کشیده

4- peroxisome proliferator-activated receptor

دست رفتن گسترده مویرگ‌ها، واسکولوپاتی ژداینده^۸ شریان‌های کوچک و متوسط، و ناتوانی در بازسازی رگ‌های آسیب‌دیده شاه‌علامت‌های SSC هستند.

سوء تنظیم ایمنی

ایمنی سلولی

مشاهدات زیر ماهیت خودایمن SSC را مورد تأکید قرار می‌دهند: وجود اتوآنتی‌بادی‌های در گردش؛ تجمع خانوادگی SSC همراه با سایر بیماری‌های خودایمن؛ تشخیص سلول‌های ایمنی، شامل سلول‌های T با گیرنده‌های آنتی‌ژنی اولیه‌کلونال^۹، در اندام‌های هدف؛ افزایش سطح کموکین‌ها و سیتوکین‌های التهابی مانند IL-1، IL-4، IL-10، IL-17، IL-33، CCL2، CXCL4 در جریان خون و ترشح خودبه‌خود آنها از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون؛ و ارتباط با واریان‌های ژن‌هایی که از نظر کارکردی در واکنش‌های ایمنی دخالت دارند. مطالعات ژنتیکی در SSC نشانگر ارتباطات قوی و منسجم [بیماری] با آلل‌های جایگاه MHC و نیز ژن‌های ناوابسته به HLA هستند که مدیاتورهای واکنش‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی هر دو را کُد می‌کنند (CD247، STAT4، IRF5، CD226، TNFSF4). در مراحل اولیه SSC، ارتشاحات سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای متشکل از منوسیت‌ها / ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی، و سلول‌های T فعال‌شده، در پوست، ریه‌ها، و سایر اندام‌های مبتلا پیش از پیدایش فیبروز یا صدمه عروقی قابل‌مشاهده‌اند. سلول‌های دندریتی و سلول‌های T اغلب می‌توانند در همسایگی نزدیک میوفیبروبلاست‌ها و فیبروبلاست‌های فعال‌شده یافت شوند. سلول‌های T ارتشاح‌یابنده در بافت CD45 و شاخص‌های فعال‌سازی HLA-DR را ظاهر می‌کنند و مهرهای^{۱۰} گیرنده سلول T محدودشده‌ای را به نمایش می‌گذارند که نشانگر گسترش (تزاید) اولیه‌کلونال در پاسخ به آنتی‌ژن (ناشناخته) هستند. سلول‌های T موجود در جریان خون دارای میزان بالایی از گیرنده‌های کموکین و مولکول‌های چسبندگی

است و با تغییرات برگشت‌ناپذیر ساختمانی همراه است که به زخم‌های ایسکمیک انگشتان و از دست رفتن انگشتان منجر می‌شوند. ویروس‌ها، فاکتورهای سیتوتوکسیک عروقی، ذرات کوچک ترموبوزا، کمپلمان، و اتوآنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید، β_2 گلیکوپروتئین I (β_2 GPI)، و سلول‌های آندوتلیال که در خون گردش می‌کنند، عواملی هستند که احتمالاً در ایجاد آسیب سلول آندوتلیال در SSC نقش دارند. آسیب آندوتلیال موجب تولید تنظیم‌نشده^۱ مواد گشادکننده رگ (اکسید نیتریک و پروستاگلندین) و تنگ‌کننده رگ (آندوتلین-۱) که از آندوتلیوم مشتق می‌شوند، و نیز افزایش ظهور مولکول شماره ۱ چسبندگی بین سلولی (ICAM-1) و سایر مولکول‌های چسبندگی سطحی می‌شود. در رگ‌های ریز افزایش نفوذپذیری و دیاپدز لکوسیت‌ها از خلال آندوتلیوم، فعال‌شدگی غیرطبیعی آبشارهای انعقادی، افزایش تولید ترومبین، و اختلال روند فیبرینولیز دیده می‌شوند. تجمع خودبه‌خود پلاکت‌ها موجب رهایی سروتونین، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، و گرانول‌های آلفای پلاکتی محتوی ترومبوسکان (یک تنگ‌کننده قوی رگ) می‌شود. سلول‌های میوانتیمایی^۲ شبه سلول عضلانی صاف تکثیر می‌یابند، غشای پایه ضخیم شده و تضاعف مجدد یافته است^۳، و در لایه‌های آدونائیس فیبروز پدید می‌آید. روند واسکولوپاتی مویرگ‌ها و نیز شریانچه‌ها، و حتی رگ‌های بزرگ را در بسیاری از اندام‌ها مبتلا می‌کند؛ این امر موجب کاهش جریان خون و ایسکمی بافتی می‌شود. انسداد پیش‌رونده مجرای داخلی رگ بر اثر هیپرتروفی انتیما و مدیا، همراه با آسیب متداوم سلول آندوتلیال و فیبروز آدونائیس، یک چرخه معیوب ایجاد می‌کنند که به فقدان شدید رگ‌های خونی (rarefaction) در بیمارانی مبتلا به بیماری پیشرفته منتهی می‌شود. روند مکرز ایسکمی - خون‌رسانی مجدد^۴، موجب تولید گونه‌های واکنش‌ده اکسیژن (ROS)^۵ می‌شود؛ مواد اخیر موجب صدمه بیشتر آندوتلیوم از طریق پراکسیداسیون لیپیدهای غشا می‌شوند. نکته تناقض‌آمیز آن است که روند تشکیل دوباره رگ‌ها^۶ که در حالت طبیعی جریان خون به بافت ایسکمیک را دوباره برقرار می‌کند، با وجود افزایش سطح فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) و سایر فاکتورهای رگ‌زا^۷، در SSC معیوب است. افزون بر این، شمار سلول‌های اجدادی آندوتلیال مشتق از مغز استخوان در جریان خون کاهش می‌یابد. بدین ترتیب، از

۱- از تنظیم خارج شده

2- myointimal c.

3- reduplicated

4- reperfusion

5- reactive oxygen species

۶- revascularization: رگ‌دار شدن مجدد

۷- رگ‌ساز

8- obliterative v.

9- oligoclonal: کم‌دومانی

10- signatures

جدول ۳-۳۸۲ اتوانتی‌بادی‌ها و تظاهرات مربوطه در اسکروز سیستمیک (SSc)

آنتی‌ژن هدف	زیرگروه SSc	همبسته بالینی مشخصه
توپوایزومراز I	dcSSc	صدا‌های مالش تاندونی، ILD زودرس، درگیری قلبی، بحران کلیوی اسکرودرمیک
پروتئین‌های سانترومر	lcSSc	زخم‌های ایسکمیک انگشتان، کلسینوز پوستی، PAH متفرد، سندرم‌های همپوشانی، به ندرت بحران کلیوی
RNA پلی‌مراز III	dcSSc	درگیری به سرعت پیش‌رونده پوست، صدا‌های مالش تاندونی، همکشی (contracture) مفصلی، GAVE، بحران کلیوی، سرطان‌های همزمان
U3-RNP (فیبریلین)	dcSSc	PAH، ILD، بحران کلیوی اسکرودرمیک، میوزیت
Th/T0	lcSSc	PAH، ILD
PM/Scl	lcSSc	کلسینوز پوستی، ILD میوزیت، [سندرم] همپوشانی
Ku	[سندرم] همپوشانی	SLE میوزیت
U1-RNP	MCTD	PAH، آرتریت، میوزیت

توسط سلول‌های دندریتی پلاسماسیتوئید) دارند، در سلول‌های خون محیطی بارز و آشکار هستند.

خودایمنی هومورال آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای عملاً در جریان خون کلیه مبتلایان به SSc وجود دارند. به علاوه، تعدادی اتوانتی‌بادی مختص SSc یافت شده‌اند. این آنتی‌بادی‌های مختص SSc ارتباطی قوی با آندوفتوپ‌های مشخص و مجزای بیماری نشان می‌دهند (جدول ۳-۳۸۲). در حالی که برخی از اتوانتی‌بادی‌ها بر علیه پروتئین‌های درون‌سلولی مرتبط با تکثیر سلول (مانند توپوایزومراز I و RNA پلی‌مرازهای I، II و III) عمل می‌کنند، اما سایر آنها بر علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول، گیرنده‌ها یا پروتئین‌های ترشح‌شده عمل می‌کنند. اتوانتی‌بادی‌ها به عنوان زیست‌شاخص‌های^۲ تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده در SSc کاربرد بالینی دارند، و برخی از آنها، مانند آنتی‌بادی‌های ضد گیرنده آنژیوتانسین II یا گیرنده PDGF، ممکن است یک نقش بیماری‌زای مستقیم داشته باشند.

مکانیسم‌های بالقوه متعددی برای پیدایش اتوانتی‌بادی‌ها در SSc پیش‌نهاد شده‌اند. شکست (تجزیه) پروتئولیتیک، افزایش میزان ظهور (expression)، یا تغییر لوکالیزاسیون زیرسلولی برخی از پروتئین‌های خاص در SSc می‌توانند موجب شناسایی آنها به عنوان اپی‌توپ‌های جدید

انتگرین $\alpha 1$ هستند که موجب افزایش قدرت این سلول‌ها در اتصال به آندوتلیوم و فیبروبلاست‌ها می‌شوند. سلول‌های آندوتلیال ICAM-1 و سایر مولکول‌های چسبندگی را ظاهر می‌سازند که روند دیپازدز لکوسیت‌ها را تسهیل می‌کنند. سلول‌های T و ماکروفاژهای فعال‌شده یک واکنش ایمنی نوع ۲ معطوف به T_H2 را به نمایش می‌گذارند که توسط سلول‌های دندریتی و لنفوپویتین داربست تیموس هدایت می‌شود. سیتوکین‌های T_H2 مانند IL-4 و IL-13 موجب فعال‌شدن فیبروبلاست‌ها و پلازماسیون متناوب (نوبتی) ماکروفاژ M2 می‌شوند، در حالی که سیتوکین T_H1 به نام انترفرون γ (IFN- γ) روند فعال‌شدگی فیبروبلاست با میانجی‌گری سیتوکین را متوقف می‌کند. ماکروفاژهای M2 که به صورت متناوب (نوبتی) فعال شده‌اند، $TGF-\beta$ تولید می‌کنند و روند فیبروز را پیش می‌برند. اگرچه شمار سلول‌های T تنظیم‌گر در گردش که روند تحمل ایمنی را تقویت می‌کنند در SSc افزایش می‌یابد، ولی کارکرد آنها در سرکوب ایمنی معیوب و مختل است. بررسی ویژگی‌های مولکولی نمونه‌های بیوپسی پوست در SSc با استفاده از ریزآرایه‌های DNA^۱، زیرگروهی را مشخص می‌کند که در آن میزان ظهور ژن‌های مرتبط با التهاب، به ویژه کموکین‌ها و گیرنده‌های آنها، ژن‌های واکنش انترفرون، و مدیاتورهای ایمنی ذاتی، بسیار افزایش یافته است. شواهد فعال‌شدگی ایمنی ذاتی و روند پیام‌رسانی گیرنده‌های شبه حرف T، که دلالت بر فعال‌شدگی توسط انترفرون نوع ۱ (تولیدشده

فیبروبلاست‌های بافتی می‌توانند به میوفیبروبلاست‌های شبه عضله صاف تمایز یابند. اگرچه میوفیبروبلاست‌ها را می‌توان به طور گذرا در خلال روند طبیعی بهبود زخم ردیابی کرد، اما این سلول‌ها در بافت فیبروزی پابرجا می‌مانند (احتمالاً بر اثر مقاومت نسبت به آپوپتوز). این سلول‌ها از طریق تولید کلاژن و $TGF-\beta$ و درهم‌کشیدن^۷ ماتریکس خارج سلولی پیرامون، در تشکیل جوشگاه^۸ نقش دارند.

فیبروبلاست‌های گرفته‌شده [از بافت‌های ضایعه‌دیده] در SSc، در خارج از بدن ممکن است یک فنوتیپ به طور غیرطبیعی فعال از خود نشان دهند که با میزان متغیری از افزایش نسخه‌برداری ژن کلاژن، تولید خودبه‌خود ROS، و ظهور سرشتی (ساختاری) رشته‌های استرسی آکتین عضله صاف آلفا همراه است. پایداری «فنوتیپ اسکلرودرمی» این سلول‌ها در خلال تکثیر (کشت) متوالی آنها در لوله آزمایش می‌تواند نشانگر قوس‌های تحریکی اتوکراین $TGF-\beta$ ، از تنظیم خارج شدن روند ظهور میکروRNA، استیلاسیون هیستون، و سایر جرح و تعدیلات اپی‌ژنتیکی باشد.

آسیب‌شناسی

شاه‌علامت آسیب‌شناختی متمایزکننده SSc عبارت است از ترکیب از دست‌رفتن گسترده مویرگ‌ها و میکروآنژیوپاتی زُداينده، همراه با فیبروز در پوست و اندام‌های داخلی. در مراحل زودرس بیماری، ارتشاحات دور عروقی سلول‌های التهابی متشکل از لنفوسیت‌های T، منوسیت/ماکروفاژها، سلول‌های پلاسمایی، ماست‌سل‌ها، و گاه سلول‌های B را می‌توان در اندام‌های مختلف ردیابی کرد. یک واسکولوپاتی زُداينده غیرالتهابی خفیف به عنوان یک یافته دیررس در قلب، ریه‌ها، کلیه‌ها و مجرای روده بارز و مشخص است. فیبروز در پوست، ریه‌ها، جهاز گوارشی، قلب، غلاف‌های تاندونی، بافت دور فاسیکولی پیرامون عضله اسکلتی، و برخی از اندام‌های درون‌ریز یافت می‌شود. در این بافت‌ها، تجمع کلاژن‌ها، فیبرونکتین، پروتئوگلیکان‌ها، تناسین^۹،

توسط دستگاه ایمنی شوند، که منجر به توقف (فروپاشی) روند تحمل ایمنی^۱ می‌شود. سلول‌های B در فرایندهای خودایمن و فیبروزی هر دو در SSc دخالت دارند. سلول‌های B، علاوه بر تولید آنتی‌بادی، همچنین می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را ارائه (present) کنند، IL-6 و $TGF-\beta$ تولید کنند، و در کارکرد سلول T و سلول دندریتی تعدیل ایجاد کنند.

فیبروز

فیبروزی که اندام‌های متعدد را مبتلا می‌کند و یکی از ویژگی‌های متمایزکننده SSc است، با قرارگیری فزاینده بافت همبند متراکم، خشک (سخت) و بدون سلول به جای ساختار طبیعی بافت مشخص می‌شود. فیبروز مشخصاً به دنبال [روند] التهاب، خودایمنی و صدمه ریزرگ‌ها پدید می‌آید و تصور می‌شود که یکی از پیامدهای آنها باشد. فیبروبلاست‌ها سلول‌های مزانشیمی هستند که تمامیت کارکردی و ساختمانی بافت همبند را حفظ می‌کنند. این سلول‌ها، هنگامی که توسط $TGF-\beta$ و سایر پیام‌های خارج‌سلولی تحریک می‌شوند، تکثیر می‌یابند، مهاجرت می‌کنند، کلاژن‌ها، فاکتورهای رشد، کموکین‌ها و سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند، و به میوفیبروبلاست‌های انقباض‌پذیر تر-تمایز^۲ می‌یابند. تحت شرایط طبیعی، این واکنش‌های فیبروزی روند قالب‌گیری مجدد^۳ فیزیولوژیک خودمحدودشونده‌ای را پدید می‌آورند که برای ترمیم و بازسازی بافت لازم است. وقتی که این واکنش‌ها متداوم (ممتد) و تشدید می‌شوند، فیبروز پاتولوژیک رخ می‌دهد. روند پیام‌رسانی^۴ تحریکی اتوکراین توسط $TGF-\beta$ درون‌زاده^۵ و مدیاتورهای^۶ فیبروزی مانند هیپوکسی، ROS، ترومبین، لیگاند‌های Wnt، فاکتور رشد بافت همبند (CTGF)، PDGF، اسید لیزوفسفاتی‌دیک، آندوتلین ۱، نیروهای مکانیکی، و لیگاند‌های درون‌زاد برای گیرنده‌های شبه حرف T، مسئول حفظ حالت فعال‌شدگی مداوم فیبروبلاست‌ها است که زمینه‌ساز فیبروز پیش‌رونده در SSc است.

علاوه بر فیبروبلاست‌های مقیم بافت همبند و تبدیل سلول‌های اپی‌تلیال به فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اجدادی مزانشیمی موجود در گردش خون از منشأ مغز استخوان نیز در فیبروز نقش دارند. عواملی که تکوین سلول‌های اجدادی مزانشیمی و حرکت آنها از جریان خون به درون بافت ضایعه‌دیده را تنظیم می‌کنند، ناشناخته‌اند. سلول‌های اپی‌تلیال و آندوتلیال، سلول‌های اجدادی مزانشیمی، و

1- immune tolerance

2- transdifferentiation

3- remodeling

4- signaling

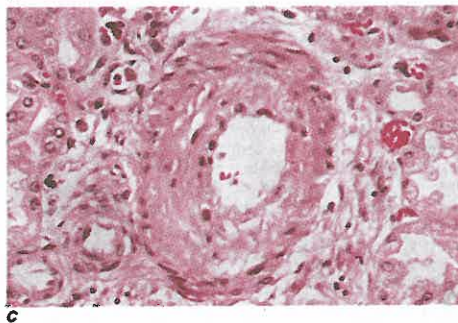
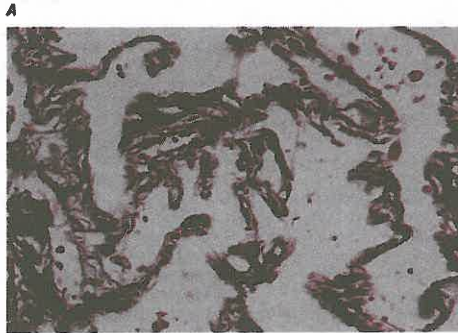
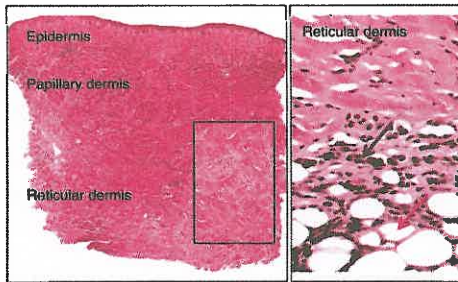
5- endogenous

6- mediators: واسطه‌ها، میانجی‌ها

۷- جمع کردن، منقبض کردن

8- scar

9- tenascin



شکل ۲-۳۸۲ یافته‌های آسیب‌شناختی در اسکروز سیستمیک (SSc).

A. قاب چپ: پوست بر اثر گسترش (بسط) شدید درم ضخیم شده است. کادر ضمیمه: بزرگنمایی بالا نشانگر آن است که دستجات ضخیم [رشته‌های] کلانز هیالینیزه، جایگزین ضمامت پوست می‌شوند. **قاب راست:** التهاب در بخش رتیکولار درم. ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای در درم و بافت چربی داخل درمی. **B.** مراحل اولیه بیماری بافت بینابینی ریه. فیبروز منتشر تیغه‌های آلوتولی و یک ارتشاح سلولی التهابی مزمن. رنگ آمیزی تری کروم. **C.** واسکولوپاتی ژداينده شریان ریوی. هیپرپلازی شدید انتیما و باریک‌شدگی مجرای داخلی یک شریان کوچک ریوی، همراه با فیبروز جزئی بافت بینابینی، در یک بیمار مبتلا به SSc پوستی محدود.

- 1- cartilage oligomeric matrix protein
- 2- nonspecific interstitial pneumonia
- 3- usual interstitial pneumonia

پروتئین اولیگومری ماتریکس غضروف (COMP)^۱، و سایر ماکرومولکول‌های ساختمانی به گونه‌ای فزاینده ساختار (طرح) طبیعی بافت را به هم می‌ریزد؛ این امر به اختلال کارکرد اندام‌های مبتلا می‌انجامد.

پوست

در پوست، فیبروز موجب گسترش (بسط) درم و زائل شدن فولیکول‌های مو، غدد [عرق] اکرین و سایر ضمامت می‌شود (**شکل ۲۸-۳۸۲**). تجمع رشته‌های کلانز در بخش رتیکولار درم بارز و مشخص است، و روند فیبروزی لایه چربی زیرین را مورد تهاجم قرار می‌دهد و سلول‌های چربی را به دام می‌اندازد. با پیشرفت بیماری، لایه چربی داخل درمی کاهش می‌یابد و ممکن است کاملاً ناپدید شود. اپی‌درم آتروفیک است، و برجستگی‌های مشبک (rete pegها) زوده و محو شده‌اند.

ریه‌ها

ارتشاح تکه‌تکه دیواره‌های آلوتولی توسط لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها در مراحل اولیه بیماری رخ می‌دهد. با پیشرفت بیماری، فیبروز [بافت] بینابینی و صدمه عروقی به تابلوی آسیب‌شناختی غالب و عمده تبدیل می‌شوند (و در بیماران مبتلا به dcSSc اغلب هر دوی آنها همزمان در یک ضایعه دیده می‌شوند). فیبروز ریوی با بسط و توسعه بافت بینابینی آلوتول‌ها همراه با تجمع کلانز و سایر پروتئین‌های ماتریکس مشخص می‌شود. شایع‌ترین الگوی هیستولوژیک در ILD مرتبط با SSc پنومونی بینابینی غیراختصاصی (NSIP)^۲ است که با الگوی پنومونی بینابینی معمول (UIP)^۳ (که مشخصاً در بیماران مبتلا به فیبروز ریوی ایدیوپاتیک دیده می‌شود)، تفاوت دارد (**شکل ۲۸-۳۸۲**). ضخیم‌شدگی پیشرونده تیغه‌های آلوتولی موجب زائل شدن (زوده‌شدن) فضاهای هوایی و از دست رفتن رگ‌های خونی ریوی (پولمونر) می‌شود. این فرآیند تبادل گاز را مختل می‌کند و در بدترشدن هیپرتانسیون [شریان] ریوی نقش دارد. ضخیم‌شدن انتیما شرایین ریوی، که بهتر از همه با رنگ آمیزی الاستین دیده می‌شود، نشانگر هیپرتانسیون ریوی است (**شکل ۲۸-۳۸۲**)، و در اتوپسی، غالباً با آمبولی‌های متعدد ریوی و شواهد فیبروز میوکارد همراه است.

فیروز غده تیروئید و غدد بزاقی فرعی ممکن است دیده شود.

تابلوهای بالینی

بررسی کلی

عملاً همه اندام‌ها می‌توانند از نظر بالینی مبتلا شوند (جدول ۳۸۲-۴). اکثر بیماران مبتلا به SSc را می‌توان در دو زیرگروه dcSSc و lcSSc طبقه‌بندی کرد (جدول ۳۸۲-۲). اگرچه طبقه‌بندی بیماران مبتلا به SSc به زیرگروه‌های پوستی منتشر و محدود سودمند است، ولی تظاهر بیماری بسیار پیچیده‌تر است، و درون هر زیرگروه فنوتیپ‌های جداگانه مختلفی وجود دارند. برای نمونه، در ۱۵-۱۰٪ بیماران مبتلا به PAH dcSSc بدون ILD شدید پدید می‌آید. سایر بیماران دارای تظاهرات سیستمیک SSc بدون درگیری محسوس پوست هستند (SSc بدون اسکلرودرمی). فنوتیپ‌های بالینی منحصر به فرد SSc با اتوانتی‌بادی‌های خاصی ارتباط دارند (جدول ۳۸۲-۳). بیماران واجد «هم‌پوشانی» (overlap) دارای تظاهرات تیپیک SSc همزمان با شواهد بالینی و آزمایشگاهی سایر بیماری‌های خودایمن مانند پلی‌میوزیت، سندرم شوگرن، پلی‌آرتریت، بیماری خودایمن کبد، یا SLE هستند.

تابلوی بالینی آغازین

تابلوی [بالینی] آغازین در اشکال منتشر و محدود پوستی بیماری کاملاً متفاوت است. در مبتلایان به dcSSc، فاصله زمانی میان پدیده رینو و پیدایش سایر تظاهرات عموماً کوتاه (چند هفته تا چند ماه) است. تورم بافت نرم و خارش شدید علائم مرحله زودرس التهابی «خیزدار»^۱ بیماری هستند. معمولاً نخست انگشتان دست، پنجه دست، بخش دیستال اندام‌ها و صورت مبتلا می‌شوند. هیپرپیگمانتاسیون منتشر پوست و سندرم تونل کارپال ممکن است روی دهند. دردهای مفصلی (آرترالژی‌ها)، ضعف عضلانی، خستگی، و کاهش تحرک مفصل شایعند. در خلال هفته‌ها تا ماه‌های آتی، مرحله التهابی خیزدار به مرحله «فیروزی»^۲ تحول

مجرای گوارشی

تغییرات آسیب‌شناختی می‌توانند در هر سطح از دهان تا رکتوم یافت شوند. در بخش تحتانی مری آتروفی بارز لایه‌های عضلانی و ضایعات مشخص عروقی دیده می‌شوند؛ عضله مخطط در یک‌سوم فوقانی مری عموماً سالم است. جایگزینی ساختار (طرح) طبیعی مجرای روده موجب کاهش فعالیت دودی، همراه با رفلاکس معدی - مری، اختلال تحرک، و انسداد روده کوچک می‌شود. رفلاکس مزمن با التهاب، زخم، و پیدایش تنگی در مری همراه است و می‌تواند به متاپلازی بارت منجر شود.

کلیه‌ها

در کلیه‌ها غلبه با ضایعات عروقی شرایین بین‌لوبولی و قوسی است. ایسکمی مزمن کلیوی با چروکیدگی گلومرول‌ها همراه است. بحران کلیوی اسکلرودرمیک حاد با یک پاتولوژی میکروآنژیوپاتیک ترومبوزی کلاسیک همراه است: تضاعف مجدد^۱ تیغه الاستیک، تکثیر شدید انتیما، و باریک‌شدگی مجرای رگ در شرایین کوچک کلیوی (غالباً همراه با ترومبوز و همولیز).

قلب

قلب در بسیاری از موارد مبتلا می‌شود، و درگیری میوکارد و پریکارد بارز و مشخص است. ضایعات مشخصه در شریانچه‌ها شامل هیپرتروفی هم‌مرکز^۲ انتیما و باریک‌شدگی مجرای رگ، همراه با نکروز نوار انقباضی، که معرّف آسیب ناشی از روند ایسکمی - خونرسانی مجدد است، هستند. فیروز دستگاه هدایتی، به‌ویژه در گره سینوسی - دهلیزی، شایع است. با وجود نقش بارز ایسکمی در SSc، شیوع بیماری آترواسکلروزی شریان کورونر [در این بیماری] به اندازه جمعیت عمومی است.

سایر اندام‌ها

سینوویت ممکن است در مراحل اولیه SSc یافت شود؛ اما، با پیشرفت بیماری، سینوویوم فیبروتیک می‌شود. فیروز غلاف‌های تاندونی و فاسیا مالش‌های تماسی^۳ تاندونی قابل لمس و گاه قابل سمعی ایجاد می‌کند. التهاب و، در مراحل پیشرفته‌تر، آتروفی و فیروز عضله یافته‌های شایعی هستند.

1- reduplication
3- friction rubs

2- concentric h.
4- edematous



شکل ۳-۳۸۲ نکروز انگشت. نکروز نوک انگشت با حدود واضح و مشخص در یک بیمار مبتلا به SSC پوستی محدود همراه با پدیده رینوی شدید.

شیوع درگیری بالینی اندام‌ها:		تظاهرات
آشکال پوستی محدود و پوستی منتشر اسکروز سیستمیک (SSc)	جدول ۴-۳۸۲	
SSc پوستی محدود (%)	SSc پوستی منتشر (%)	
۹۰*	۱۰۰	درگیری پوست
۹۹	۹۸	پدیده رینو
۹۰	۸۰	درگیری مری
۳۵	۶۵	فیروز ریوی
۱۵	۱۵	هیپرتانسیون شریان ریوی
۱۱	۲۳	میوباتی
۹	۱۲	درگیری قلب
۲	۱۵	بحران کلیوی اسکروزدرمیک

* تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا به SSC پوستی محدود، بدون اسکروزدرمی دارند.

هستند. PAH و درگیری از نظر بالینی آشکار قلب در بیش از ۱۵٪ بیماران پدید می‌آیند. همپوشانی بیماری با کراتوکونژنکتیویت سیکا، پلی‌آرتریت، واسکولیت پوستی، و سیروز صفراوی، در برخی از مبتلایان به lcSSc دیده می‌شود.

درگیری اندام‌ها

پدیده رینو

پدیده رینو، که شایع‌ترین عارضه خارج پوستی SSC است، با دوره‌های تنگ‌شدگی برگشت‌پذیر رگها در انگشتان دست و پا مشخص می‌شود. تنگ‌شدگی رگ می‌تواند نوک بینی و نرمه گوش را نیز در بر بگیرد. حملات آن با کاهش دما و نیز فشار هیجانی (احساسی) و ارتعاش آغاز می‌شوند. حملات معمول به صورت ابتدا رنگ‌پریدگی و سپس سیانوز با طول مدت متفاوت بروز می‌یابند. پس از آن پرخونی به طور خودبه‌خود یا با گرم شدن مجدد انگشت ایجاد می‌شود. توالی سه مرحله رنگی معزف روندهای تنگ‌شدگی رگ، ایسکمی، و خونرسانی مجدد است.

پدیده رینو نزد ۵-۳٪ جمعیت عمومی یافت می‌شود. در

می‌یابد؛ مرحله اخیر با سفتی و سختی پوست و نیز از دست رفتن موی بدن، کاهش تولید چربی‌های پوست، و کاهش ظرفیت تعریق همراه است. در پی این موارد جمع‌شدگی (همکشی) پیش‌رونده انگشتان دست در حالت فلکسیون^۱ پدید می‌آید. میچ دست، آرنج، شانه، کمر بند هیپ، زانو، و میچ پا نیز بر اثر فیروز ساختمان‌های مفصلی پشتیبان خشک و سخت می‌شوند. با وجود آن که درگیری پیش‌رونده پوست بارزترین تظاهر مرحله اولیه dcSSc فعال است، اما درگیری بااهمیت اندام‌های داخلی که غالباً از نظر بالینی خاموش و بدون علامت است نیز در خلال این مرحله روی می‌دهد. ۴ سال آغازین بیماری دوره آسیب ریوی و کلیوی به سرعت تحول و تکامل‌یافته است. اگر نارسایی اندام‌ها در خلال این دوره رخ ندهد، فرآیند سیستمیک ممکن است در همان حال تثبیت گردد.

در مقایسه با dcSSc، سیر lcSSc مشخصاً کندتر و بی‌سروصداتر است. در این بیماران، فاصله زمانی میان پدیده رینو و آغاز تظاهراتی مانند رفلاکس معدی - مروی، تالانژکتازی پوست، یا کلسیفیکاسیون‌های بافت نرم می‌تواند چندین سال باشد. از سوی دیگر، بحران کلیوی اسکروزدرمیک و فیروز شدید ریوی در lcSSc ناشایع

عروقی موازی با فاصله عادی و منظم به نظر می‌آیند، در حالی که در پدیده رینو در SSC و سایر بیماری‌های بافت همبند، مویرگ‌های چین ناخن از شکل افتاده (درهم و برهم) و دارای حلقه‌های پهن شده و نامنظم، مجاری گشاد، و نواحی «از مسیر خارج شدن و قطع جریان^۱» عروقی هستند. علاوه بر انگشتان، اسپاسم عروقی دوره‌ای شبه‌رینوی ناشی از سرما در گردش خون ریوی، کلیوی، گوارشی و کورونر در SSC به اثبات رسیده است.

تظاهرات پوستی

با وجود آن که SSC در مراحل اولیه با تغییرات ادماتوی پوست همراه است، اما ضخیم‌شدگی پوست شاه‌علامت SSC است که آن را از سایر بیماری‌های بافت همبند متمایز می‌کند. توزیع ضخیم‌شدگی پوست همواره متقارن و دوطرفه است. درگیری معمولاً از انگشتان آغاز می‌شود، و سپس مشخصاً با یک الگوی بالارونده از بخش دیستال اندام‌ها به سوی بخش پروگزیمال آنها پیش‌روی می‌کند. پوست مبتلا سفت، خشن (زمخت) و ضخیم‌شده است، و در اندام‌ها و تنه ممکن است رنگدانه‌های تیره پدیدار شوند. در برخی از بیماران، سوختگی (برنزه شدن) منتشر بدون قرارگیری در معرض آفتاب یک تظاهر بسیار زودرس درگیری پوست است. در افراد با پوست تیره، هیپوپیگماتاسیون شبیه لک‌ویس می‌تواند رخ دهد. از آنجا که از دست رفتن رنگدانه در نواحی اطراف فولیکولی روی نمی‌دهد، یک ظاهر «فلفل نمکی» در پوست ممکن است دیده شود؛ این الگو در پوست سر، قسمت بالایی پشت (کمر) و سینه از همه‌جا بارزتر و مشخص‌تر است. اسکلروز درم بر اثر تجمع کلاژن موجب زائل (محو) شدن فولیکول‌های مو، غدد عرق، و غدد اکرین و سپاسه می‌شود، که حاصل آن از دست رفتن موها، کاهش تعریق و خشکی پوست است. شیارهای عرضی موجود بر پشت انگشتان دست ناپدید می‌شوند (شکل ۴-۳۸۲). همکشی ثابت انگشتان دست در وضعیت فلکسیون موجب کاهش تحرک پنجه دست و، بدین ترتیب، آتروفی عضله می‌شود. ضخیم‌شدگی پوست همراه با فیبروز تاندون‌های زیرین موجب پیدایش همکنشی در مچ دست، آرنج، و زانو می‌شود. شیارهای ضخیم در گردن بر اثر چسبیدن (اتصال)



شکل ۴-۳۸۲ اسکلروداکتیلی. به سفتی و سختی پوست انگشتان و همکشی ثابت در وضعیت فلکسیون در مفاصل بین‌بندی پروگزیمال در یک بیمار مبتلا به SSC پوستی محدود توجه کنید.

غیاب نشانه‌ها یا علائم مربوط به یک بیماری زمینه‌ای، پدیده رینو تحت عنوان اولیه طبقه‌بندی می‌شود و معرّف یک پاسخ فیزیولوژیک اغراق‌آمیز به سرما است. پدیده رینوی ثانویه می‌تواند به صورت عارضه‌ای از SSC و سایر بیماری‌های بافت همبند، اختلالات هماتولوژیک و غدد درون‌ریز (اندوکراین)، و بیماری‌های شغلی، و نیز همراه با مصرف بتابلوکرها و داروهای ضدسرطان مانند سیس‌پلاتین و بلئومایسین روی دهد. تمایز پدیده رینوی اولیه و ثانویه از هم یک چالش تشخیصی است. نبود یک علت زمینه‌ای [برای پدیده رینو]، سابقه خانوادگی پدیده رینو، نبود نکروز، زخم، یا گانگرن در بافت انگشتان، و نتیجه منفی آزمون آنتی‌بادی‌های ضدته‌ای، تشخیص پدیده رینوی اولیه را تقویت می‌کنند. پدیده رینوی ثانویه تمایل به پیدایش در سنین بالاتر (بیش از ۳۰ سال) دارد، از نظر بالینی شدیدتر است (دوره‌های آن پر شمارتر، طولانی‌تر و دردناک‌تر هستند)، و غالباً با زخم‌های ایسکمیک و از میان رفتن انگشتان همراه است (شکل ۳-۳۸۲). روش مویرگ‌بینی^۱ در چین ناخن، که طی آن مویرگ‌های پوستی در بستر ناخن با استفاده از یک قطره روغن ایمرسیون درجه B و یک میکروسکوپ استریوسکوپیک کم‌قدرت مشاهده می‌شوند، می‌تواند در ارزیابی پدیده رینو سودمند باشد؛ بیماران مبتلا به پدیده رینوی اولیه مویرگ‌هایی طبیعی دارند که به شکل حلقه‌های



A



B

شکل ۵-۳۸۲ تغییرات عروقی پوست. A. تغییرات

مویرگی در چین ناخن در یک بیمار مبتلا به اسکروز سیستمیک پوستی محدود (lcSSc). B. تلائنکتازی بر روی صورت.

دست، کف دست‌ها، سطوح اکستانسور ساعدها، و بورس‌های **اوله‌کراتون** و جلوی کشکی^۶ (شکل ۷-۳۸۲). آنها ممکن است به سوی پوست رویی زخم شوند و موجب تخلیه (ترشح) ماده‌ای به رنگ سفید گچی، درد، و التهاب موضعی گردند. کلیفیکاسیون‌های بافت نرم اطراف مهره‌ای ممکن است موجب عوارض نورولوژیک شوند.

محکم پوست به عضله پالاتسمای زیرین، جلوی اکستانسیون گردن را می‌گیرند. چهره یک ظاهر مشخصه "mauskopf" به خود می‌گیرد (همراه با پوست سخت و کشیده^۱ و درخشنده، از دست رفتن چین و چروک پوست، و گاه یک چهره بدون حالت ناشی از کاهش تحرک پلک‌ها، گونه‌ها و دهان). نازک شدن لب‌ها همراه با برجسته شدن دندان‌های پیشین مرکزی و چین و چروک‌های ظریف (پیدایش شیارهای شعاعی) پیرامون دهان، تابلوی فوق را کامل می‌کند. کاهش اندازه سوراخ دهان (میکروستومی) جلوی خوردن غذا و بهداشت دهان را می‌گیرد. بینی یک ظاهر پیچانده شده و گاز گرفته^۲ و منقار مانند به خود می‌گیرد. در SSc استقرار یافته پوست محکم به چربی زیرپوستی چسبیده است (افسارده^۳) و نازک و دستخوش آتروفی می‌شود. تلائنکتازی‌ها عبارت از مویرگ‌های گشاد پوست به قطر ۲-۲۰ mm هستند که در lcSSc به فراوانی یافت می‌شوند. این ضایعات، که یادآور و تداعی‌کننده تلائنکتازی‌های موجود در تلائنکتازی خونریز ارثی^۴ هستند، در صورت، پنجه دست، لب‌ها، و مخاط دهان مشخص و بارز هستند (شکل ۵-۳۸۲). شمار تلائنکتازی‌ها با شدت عوارض ریزرگ‌ها، مانند PAH، همبستگی دارد. تلاشی (اضمحلال) پوست آتروفیک موجب پیدایش زخم‌های مزمن در سطوح اکستانسور مفاصل بین‌بندی پروگزیمال، بسترهای کفی (volar) نوک انگشتان، و برجستگی‌های استخوانی مانند آرنج‌ها و قوزک‌ها می‌شود. این زخم‌ها دردناکند و ممکن است دستخوش عفونت ثانویه شوند، که به استئومیلیت می‌انجامد. بهبود زخم‌های ایسکمیک نوک انگشت «چاله‌های^۵» انگشتی ثابت مشخصه‌ای برجای می‌گذارد. از دست رفتن بافت نرم در نوک انگشتان بر اثر ایسکمی شایع است و می‌تواند با خوردگی شدید بند انتهایی انگشت (اکرو-استولیز) همراه باشد (شکل ۶-۳۸۲).

رسوبات کلسیم (کلسینوز) در پوست و بافت‌های نرم در بیماران مبتلا به lcSSc که دارای آنتی‌بادی‌های ضد سائترومر هستند، پدید می‌آیند. این رسوبات، که اندازه‌شان از ضایعات نقطه‌ای ریز و ظریف تا توده‌های جوش‌سنگی بزرگ متغیر است، از بلورهای هیدروکسی آپاتیت کلسیم تشکیل یافته‌اند و در عکس‌های ساده به آسانی قابل رؤیت هستند. محل‌های شایع آنها عبارتند از بستر (بالشتک) انگشتان

۱- شق ورق

2- pinched

3- tethering

4- hereditary hemorrhagic t.

۵- pits: گوددها

6- prepatellar bursa



شکل ۷-۳۸۲ کلسینوز پوستی. به رسوب کلسیفیک بزرگ که به درون پوست راه باز کرده است در یک بیمار مبتلا به lcSSc توجه کنید.



شکل ۶-۳۸۲ آکرو-استئولیز. به از میان رفتن بندهای انتهایی در یک بیمار مبتلا به lcSSc دیرپا و پدیده رینو توجه کنید.

تظاهرات ریوی

درگیری ریوی در SSC شایع است و در رأس علل مرگ قرار دارد. دو نوع اصلی درگیری شدید ریوی وجود دارند: ILD و بیماری عروقی ریه. بیشتر بیماران مبتلا به SSC به درجاتی از هر دو عارضه مبتلا می‌شوند. تظاهرات ریوی با شیوع کمتر عبارتند از پنومونیت ناشی از آسپیراسیون که عارضهٔ رفلاکس معدی-مرو می‌باشد، خونریزی ریوی بر اثر تلانژکتازی درون برونشی^۱، برونشیت مزمن، واکنش‌های پلوری، نقص تهویه‌ای تحدیدی بر اثر فیروز دیوارهٔ سینه، پنوموتوراکس خودبه‌خود و سمیت ریوی ناشی از دارو. میزان بروز سرطان ریه افزایش می‌یابد.

بیماری بافت بینابینی ریه (ILD)

شواهد^۲ ILD را می‌توان در اتوپسی نزد ۹۰٪ بیماران مبتلا به SSC، و با استفاده از HRCT^۳ (توموگرافی کامپیوتری با قدرت تمایز بالا) با مقطع نازک در ۸۵٪ موارد یافت. برعکس، ILD که از نظر بالینی قابل ملاحظه باشد در ۴۳-۱۶٪ بیماران پدید می‌آید؛ میزان شیوع بسته به روش تشخیصی مورد استفاده متفاوت است. عوامل خطر ساز عبارتند از جنسیت مذکر، نژاد آمریکایی آفریقایی تبار، درگیری منتشر پوست، رفلاکس معدی-مرو شدید، و وجود اتوانتی‌بادی‌های ضد توپوایزومراز I، و نیز کاهش ظرفیت حیاتی اجباری (FVC)^۴

یا ظرفیت انتشاری تک تنفس ریه برای منواکسید کربن (DLco)^۵ در اولین رجوع بیمار^۶. در این بیماران، سریع‌ترین پیشرفت در بیماری ریه در اوایل سیر بیماری (در عرض ۳ سال نخست)، هنگامی که FVC می‌تواند به میزان ۳۰٪ در سال کاهش یابد، رخ می‌دهد. درگیری ریوی می‌تواند تا زمانی که پیشرفت نکرده باشد، بدون نشانه باقی بماند. شایع‌ترین نشانه‌های موجود^۷ درگیری جهاز تنفسی-تنگی نفس کوششی، خستگی، و کاهش میزان تحمل فعالیت-خفیف هستند و به آهستگی پیشرفت می‌کنند. سرفهٔ خشک مزمن ممکن است وجود داشته باشد. در معاینه فیزیکی ممکن است کراکل‌های "Velcro" در قاعدهٔ رتین یافت شوند. آزمون کارکرد ریه (PFT)^۸ روشی حساس برای تشخیص درگیری زودرس ریوی است. شایع‌ترین ناهنجاری‌ها عبارتند از کاهش ظرفیت حیاتی اجباری (FVC)، ظرفیت تمام ریه (TLC)^۹، و DLco. کاهش DLco که با کاهش حجم‌های ریوی به هیچ وجه تناسب ندارد، باید شک به بیماری عروقی ریوی را برانگیزد، اما می‌تواند ناشی از کم‌خونی نیز باشد. از میان رفتن اشباع

- 1- endobronchial t.
- 2- interstitial lung disease
- 3- high resolution computed tomography
- 4- forced vital capacity
- 5- single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

عویزیت اولیه

۷- نشانه‌های بیماری هنگام رجوع بیمار - مترجم.

- 8- pulmonary function test
- 9- total lung capacity



شکل ۸-۳۸۲

تصاویر HRCT سینه در بیماران

مبتلا به اسکلروز سیستمیک. قالب بالا: مراحل اولیه بیماری بینایی ریه. تغییرات خفیف شامل رتیکولاسیونهای زیرجنبی و کدورت‌های شبه شیشه‌مات در لوب‌های تحتانی ریه. قالب پایین: فیبروز گسترده ریه همراه با کدورت‌های شبه شیشه‌مات، الگوی زمخت و خشن رتیکولار لانه‌زنبوری، و برونشکتازی کششی.

(فیبریلارین)، و B۲۳.

نشانه اولیه آن معمولاً تنگی نفس کوششی و کاهش ظرفیت فعالیت است. با پیشرفت بیماری آئژن، حالت شبه سنکوپ^۶ در هنگام فعالیت، و نشانه‌ها و علائم نارسایی قلبی سمت راست پدید می‌آیند. در معاینه فیزیکی تاکی‌پنه، یک صدای قلبی S₂ دوباره مشخص، خیز^۷ قابل لمس بطن راست، فشار بالای ورید ژوگولار، و اِدِم متکی^۸ یافت می‌شوند. اکوکاردیوگرافی داپلر روشی غیرتهاجمی برای برآورد فشار شریان ریوی است. به دلیل پیش‌آگهی نامطلوب

اکسیژن^۱ به دنبال فعالیت شایع است.

رادیوگرافی سینه می‌تواند عفونت و سایر علل درگیری ریوی را رد کند، اما در مقایسه با HRCT برای تشخیص مراحل اولیه ILD از حساسیت کافی برخوردار نیست. HRCT نشانگر کدورت‌های خطی رتیکولار زیرجنبی^۲ و کدورت‌های شبه شیشه‌مات^۳، عمدتاً در لوب‌های تحتانی، حتی در بیماران بدون نشانه است (شکل ۸-۳۸۲). یافته‌های دیگر در HRCT عبارتند از لنف‌آدنوپاتی میان‌سینه^۴، ندول‌های ریوی، برونشکتازی کششی^۵، در موارد نادر، تغییرات لانه‌زنبوری. شدت بیماری بینایی ریه در HRCT شاخصی است که میزان مرگ و میر در SSC را پیش‌گویی می‌کند. لاواژ برونشی - آلوئولی (BAL) می‌تواند التهاب را در بخش تحتانی جهاز تنفسی نشان دهد و برای رد عفونت سودمند باشد. با وجود آن که افزایش نسبت نوتروفیل‌ها ($<2\%$) و/یا آئوزینوفیل‌ها ($<3\%$) در مایع BAL با بیماری گسترده‌تر ریوی در HRCT همبستگی دارد و نیز با کاهش سریعتر در FVC و کاهش طول عمر بیمار همراه است، اما BAL برای تشخیص آلوئولیت برگشت‌پذیر سودمند نیست. بیوپسی ریه فقط در بیمارانی لزوم دارد که در عکس سینه یافته‌های آتیپیک دارند و باید تحت هدایت تورااکوسکوپی انجام شود. الگوی هیستولوژیک در بیوپسی ریه می‌تواند خطر پیشرفت ILD را پیش‌بینی کند. شایع‌ترین الگو در SSC، یعنی NSIP، پیش‌آگهی بهتری از UIP دارد.

هیپرتانسیون شریان ریوی (PAH)

که به صورت میانگین فشار شریان ریوی $\geq 25\text{mmHg}$ همراه با فشار گوه‌ای $\geq 15\text{mmHg}$ در مویرگ‌های ریوی تعریف می‌شود، در تقریباً ۱۵٪ بیماران مبتلا به SSC روی می‌دهد و می‌تواند همراه با ILD یا به صورت یک ناهنجاری [ریوی] منفرد پدید آید. تاریخچه طبیعی PAH ناشی از SSC متغیر است، اما در بسیاری از بیماران یک سیر نزولی (رو به انحطاط) سرسختانه همراه با پیدایش نارسایی قلب راست را دنبال می‌کند. بقای متوسط بیماران SSC با PAH درمان نشده متعاقب تشخیص یک سال است. عوامل خطر ساز برای PAH عبارتند از بیماری پوستی محدود، سن بالا هنگام شروع بیماری، پدیده رینوی شدید، و وجود آنتی‌بادی‌های ضد سانترومر، U1-RNP، U3-RNP

۱- اشباع‌زدایی اکسیژن: oxygen desaturation

۲- واقع در زیر (پشت) پرده جنب: subpleural

۳- ground-glass opacifications

(ground-glass: نوعی شیشه‌نورافشان که دارای سطحی تراشیده است)

۴- mediastinal l.

۵- traction b.

۶- near-syncope

۷- heave

۸- dependent edema: اِدِمی که بیش از همه در قسمت‌های تحتانی یا اتکایی

بدن روی می‌دهد - مترجم.

پایین هستند و ناراحتی شدیدی ایجاد می‌کنند. فرنلوم زبان ممکن است کوتاه شود. بیشتر بیماران دارای نشانه‌های بیماری رفلاکس معدی - مری (GERD) هستند: سوزش سردل، رگورژیتاسیون، و دیسفاژی (اشکال در بلع). ترکیب کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری (که موجب رفلاکس معدی - مری می‌شود)، اختلال در روند پاکسازی محتویات برگشتی از معده توسط مری بر اثر کاهش تحرک در دوسوم دیستال مری، و به تأخیر افتادن تخلیه معده، موجب بروز GERD می‌شود. مانومتري^۳ نشانگر تحرک غیرطبیعی بخش فوقانی روده در بیشتر مبتلایان به SSc است. تظاهرات خارج مری GERD، مانند خشونت صدا و سرفه مزمن، و پنومونیت ناشی از آسپیراسیون که ILD زمینه‌ای را بدتر می‌کند، ممکن است پدید آیند. CT-اسکن سینه مشخصاً گشادی مری همراه با وجود هوا درون مجرای آن را نشان می‌دهد. آندوسکوپی ممکن است برای رد عفونت‌های فرصت طلب با کاندیدا، ویروس هرپس، و سیتومگالوویروس لازم باشد. در بیماران با نشانه‌های جزئی ممکن است در آندوسکوپی ازوفاژیت ساینده^۴ شدید یافت شود. تنگی‌های مری و مری بارت ممکن است به عنوان عارضه GERD مزمن پدید آیند. از آنجا که مری بارت با افزایش خطر آدنوکارسینوم همراه است، بیماران مبتلا به SSc که این ضایعه را دارند باید تحت آندوسکوپی و بیوپسی دوره‌ای مری قرار گیرند.

گاستروپارزی^۵ همراه با سیری زودرس، اتساع شکم، و تشدید نشانه‌های رفلاکس شایع است. وجود و شدت گاستروپارزی را می‌توان از طریق بررسی تخلیه معده با استفاده از مواد رادیونوکلید ارزیابی کرد. گشادی^۶ رگ‌های معده در آنتر (GAVE)^۷ می‌تواند روی دهد. این ضایعات زیراپی تلیال، که معزف و اسکولوپاتی منتشر رگ‌های کوچک در SSc هستند، به دلیل ظاهرشان در آندوسکوپی "معه هندوانه‌ای"^۸ خوانده می‌شوند. بیماران مبتلا به GAVE می‌توانند دارای دوره‌های راجعه خونریزی گوارشی باشند که

PAH درمان نشده، کلیه بیماران مبتلا به SSc باید در ارزیابی اولیه از نظر ابتلا به این اختلال تحت غربالگری قرار گیرند. چنانچه میزان فشار سیستولیک شریان ریوی که از طریق اکوکاردیوگرافی برآورد شده باشد در حالت استراحت بیش از ۴۰ mmHg باشد، PAH مطرح می‌شود. آزمون کارکرد ریه می‌تواند نشانگر کاهش DLco به تنهایی یا نامتناسب با شدت الگوی تحدیدی باشد. کاتتریزاسیون سمت راست قلب روش استاندارد طلایی برای تشخیص PAH است. از آنجا که اکوکاردیوگرافی می‌تواند فشار شریان ریوی را در SSc بیشتر یا کمتر از حد واقعی برآورد کند، کاتتریزاسیون قلب همواره برای قطعی بخشیدن به وجود PAH، ارزیابی دقیق شدت آن (شامل میزان سوءکارکرد سمت راست قلب)، و رد بیماری انسدادی وریدی و سایر علل قلبی هیپرتانسیون ریوی مورد نیاز است. اکوکاردیوگرافی سالانه جهت غربالگری PAH در اکثر بیماران مبتلا به SSc توصیه می‌شود؛ یک کاهش منفرد DLco نیز ممکن است نمایانگر پیدایش PAH باشد. سطح سرمی پپتید ناتریوتیک مغز (BNP)^۱ و N-ترمینال pro-BNP با حضور و شدت PAH در SSc و نیز طول عمر بیمار همبستگی و مطابقت دارد. اگرچه سنجش BNP می‌تواند در سرنزد (غربالگری^۲) مبتلایان به SSc [از نظر PAH] و پایش پاسخ به درمان سودمند باشد، ولی سطوح بالای BNP برای PAH اختصاصی نیستند و در سایر اشکال بیماری سمت راست و چپ قلب هم یافت می‌شوند. پایش آگهی PAH مرتبط با SSc بدتر و پاسخ به درمان آن ضعیف‌تر از PAH ایدیوپاتیک است.

درگیری مجرای گوارش

درگیری مجرای گوارش نزد تا ۹۰٪ مبتلایان به SSc در هر دو شکل پوستی محدود و منتشر بیماری یافت می‌شود. ناهای آسیب‌شناختی در سرتاسر طول مجرای گوارش یکسانند، و عبارتند از آتروفی عضله صاف، مخاط سالم، و واسکوپاتی زداينده رگ‌های کوچک.

درگیری بخش فوقانی مجرای گوارش

دهانی - حلقی شایع و ناشی از ترکیبی از گزروستومی (خشکی دهان)، کاهش اندازه سوراخ دهان، بیماری پریوڈنتال، و جذب (خوردگی) کوندیل‌های استخوان فک

1- brain natriuretic peptide

2- screening

3- manometry: فشارسنجی

4- erosive e.

۵- gastroparesis: ضعف (فلج) معده

6- ectasia

7- gastric antral vascular ectasia

8- watermelon stomach

موجب کم‌خونی مزمن ناموجه می‌شود.

درگیری بخش تحتانی مجرای گوارش

اختلال تحرک روده می‌تواند به سوءجذب و اسهال مزمن ثانوی به رشد بیش از حد باکتری‌ها بینجامد. سپس سوءجذب چربی و پروتئین و کمبود B₁₂ و ویتامین D پدید می‌آیند، که در برخی از موارد به سوءتغذیهٔ مفرط منتهی می‌شوند. مختل شدن کارکرد حرکتی روده هم‌چنین می‌تواند موجب انسداد کاذب روده شود (همراه با نشانه‌های تهوع و اتساع شکم، که از نشانه‌های مربوطه بر اثر تأخیر در تخلیهٔ معده قابل افتراق نیستند). بیماران با دوره‌های راجعهٔ درد حاد شکم، تهوع، و استفراغ رجوع می‌کنند. بررسی‌های رادیوگرافیک نشانگر انسداد حاد روده هستند، و چالش تشخیصی اصلی عبارت از تمایز انسداد کاذب (که به مراقبت حمایتی و تغذیهٔ کمکی درون‌وریدی پاسخ می‌دهد) از انسداد مکانیکی است.

درگیری کولون می‌تواند موجب یبوست شدید، بی‌اختیاری مدفوع، خونریزی گوارشی از تلانکتازی، و پرولاپس (بیرون‌زدگی) رکتوم شود. در SSc پیشرفته، دیورتیکول‌ها یا کیسه‌های^۱ دهانه‌گشاد در کولون پدید می‌آیند، که گاه موجب سوراخ‌شدگی و خونریزی می‌شوند. یک یافتهٔ رادیولوژیک اتفاقی عبارت است از پنوماتوز سیستوئید روده^۲ ناشی از به دام افتادگی هوا در دیوارهٔ روده، که به ندرت ممکن است پاره شود و پنوموپریتون^۳ خوش‌خیم پدید آورد. اگرچه کبد به ندرت مبتلا می‌شود، ولی سیروز صفراوی اولیه ممکن است هم‌زمان با SSc پدید آید.

درگیری کلیوی: بحران کلیوی اسکندر و درمیک

بحران کلیوی اسکندر و درمیک در ۱۵-۱۰٪ بیماران (و عموماً در ۴ سال نخست پس از آغاز بیماری) روی می‌دهد. پیش از ظهور داروهای مهارگر آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین (ACE)، میزان بقای کوتاه‌مدت بیماران مبتلا به بحران کلیوی اسکندر و درمیک کمتر از ۱۰٪ بود. بیماری‌زایی مربوطه شامل واسکولوپاتی ژداینده و باریک‌شدگی مجرای شرایین قوسی و بین‌لوبولی کلیه است. کاهش فزایندهٔ جریان خون کلیوی، که با گرفتگی رگ^۴ تشدید می‌شود، موجب هیپرپلازی دستگاه جنب‌گولومولی، افزایش ترشح رنین، و

فعال‌شدگی آنژیوتانسین، همراه با انقباض (تنگی) بیشتر عروق کلیوی می‌شود؛ بدین ترتیب چرخهٔ معیوبی ایجاد می‌شود که به هیپرتانسیون تسریع‌یافته می‌انجامد. عوامل خطر ساز برای بحران کلیوی اسکندر و درمیک عبارتند از نژاد آمریکایی آفریقایی‌تبار، جنسیت مذکر، SSc پوستی منتشر همراه با درگیری گسترده و پیش‌روندهٔ پوست، تا ۵۰٪ بیماران مبتلا به بحران کلیوی اسکندر و درمیک، آنتی‌بادی‌های ضد RNA پلیمراز III دارند. وجود مالش‌های تماسی^۱ تاندونی قابل لمس، افوزیون پریکار، کم‌خونی ناموجه جدید، و ترومبوسیتونی می‌تواند منادی بحران کلیوی اسکندر و درمیک قریب‌الوقوع باشد. به بیماران در معرض خطر که در مراحل اولیهٔ SSc به سر می‌برند باید توصیه کرد که روزانه فشارخون‌شان را کنترل کنند. بیماران مبتلا به Icssc یا واجد آنتی‌بادی‌های ضد سانتروم به ندرت دچار بحران کلیوی اسکندر و درمیک می‌شوند. از آنجا که میان مصرف گلوکوکورتیکوئید و بحران کلیوی اسکندر و درمیک ارتباط وجود دارد، پردنیزون در بیماران پرخطر^۵ مبتلا به SSc باید فقط در صورت نیاز مطلق و قطعی و با دوز پایین (کمتر از ۱۰ mg در روز) مورد استفاده قرار گیرد.

بیماران مشخصاً با هیپرتانسیون تسریع‌شده و نارسایی کلیوی اولیگوریک پیش‌رونده رجوع می‌کنند. اما، تقریباً ۱۰٪ بیماران مبتلا به بحران کلیوی اسکندر و درمیک، با فشار خون طبیعی رجوع می‌کنند. بحران کلیوی با فشار طبیعی (نرموتانسیون) عموماً فرجام نامطلوبی دارد. همراه با فشار خون بالا ممکن است سردرد، تاری دید، و نارسایی احتقانی قلب یافت شوند. آنالیز ادرار معمولاً نشانگر پروتئینوری خفیف، کاست‌های گرانولار، و خون‌ادراری (هماتوری) میکروسکوپی است؛ ترومبوسیتونی و همولیز میکروآنژیوپاتیک همراه با سلول‌های خونی قرمز قطعه‌قطعه (fragmented) نیز می‌توانند دیده شوند. پس از چند روز عموماً بحران کلیوی اولیگوریک پیش‌رونده ایجاد می‌شود. در برخی از موارد، بحران کلیوی اسکندر و درمیک به اشتباه پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک یا شکل دیگری از میکروآنژیوپاتی

۱- کیسه کوچک، کیسک: sacculation

۲- pneumatosis cystoides intestinalis

۳- vasospasm: اسپاسم عروقی

۴- friction rubs (rub): صدای حاصل از مالش دو سطح سרוزی به یکدیگر

۵- از نظر پیدایش بحران کلیوی اسکندر و درمیک - مترجم.

بگذارند. با وجود واسکولوپاتی زُداينده گسترده در SSc، شیوع بیماری بالینی یا آسیب‌شناختی شریان کورونر در اپی‌کارد افزایش نمی‌یابد. اگرچه اکوکاردیوگرافی عادی در تشخیص درگیری قلبی بدون نشانه بالینی در SSc از حساسیت پایینی برخوردار است، اما روش‌های جدیدتر مانند اکوکاردیوگرافی داپلر بافتی (TDE)، MRI قلب (cMRI)، پرفوزیون تالیوم، و تصویربرداری هسته‌ای (CT با استفاده از تابش تک‌فوتون^۴ [SPECT])، نشانگر شیوع بالایی از ناهنجاری کارکرد میوکارد یا روند خون‌رسانی در SSc هستند. سطح سرمی N-ترمینال pro-BNP (NT-pro-BNP) (که یک هورمون بطنی است)، شاخصی برای وجود PAH در SSc است، اما می‌تواند به عنوان شاخصی برای درگیری اولیه قلب نیز کاربرد داشته باشد.

عوارض عضلانی - استخوانی

سندرم تونل کارپال به فراوانی رخ می‌دهد و ممکن است یک تظاهر SSc باشد که بیمار با آن رجوع می‌کند. خشکی و آرتراالژی فراگیر (ژنرالیزه) در مراحل اولیه بیماری بارز و مشخص هستند. تحرک مفاصل کوچک و بزرگ، به ویژه در بیماران مبتلا به dcSSc، به گونه‌ای فزاینده مختل می‌شود. پنجه‌های دست بیش از همه جا مبتلا می‌شوند. همکشی‌ها (جمع‌شدگی‌ها) در مفاصل بین‌بندی پروگزیمال و میچ دست پدید می‌آیند. همکشی‌های مفاصل بزرگ می‌توانند با مالش‌های تماسی تاندونی همراه باشند که با کریپتاسیون چرمی^۵ مشخص می‌شوند که طی حرکت پاسیو قابل شنیدن یا لمس است؛ این صداها مالشی ناشی از فیبروز گسترده و اتصال (چسبندگی) غلاف‌های تاندونی و سطوح فاسیایی در مفصل مبتلا هستند. وجود مالش‌های تماسی تاندونی با افزایش خطر عوارض کلیوی و قلبی و کاهش میزان بقا همراه است. التهاب حقیقی مفصل نامتداول است؛ اما، گاه و بیگاه در بیماران پلی‌آرتریت ساینده در [مفاصل] پنجه دست پدید می‌آید. ضعف عضلانی شایع است و می‌تواند نشانگر تحلیل^۶، آتروفی ناشی از عدم استفاده [از عضو] و سوءتغذیه

ترومبوتیک تشخیص داده می‌شود. در این موارد، بیوپسی کلیوی می‌تواند تا حدی مفید باشد. علاوه بر این، وجود ترومبوز عروقی و کلاپس ایسکمیک گلوامرولی در بیوپسی، فرجام کلیوی نامطلوبی را پیش‌بینی می‌کند. اولیگوری یا کراتینین بیش از 3mg/dL در زمان رجوع بیمار از فرجام نامطلوب (همراه با دیالیز خونی دائم و مرگ‌ومیر بالا) خبر می‌دهد. به‌ندرت، گلوامرولونفریت هلالی^۱ در زمینه SSc رخ می‌دهد و ممکن است با آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل مختص میلوپراکسیداز همراه باشد. گلوامرولونفریت غشایی^۲ ممکن است در بیماران تحت درمان با D-پنی‌سیلامین رخ دهد. اختلال بی‌علامت کارکرد کلیه نزد تا نیمی از مبتلایان به SSc روی می‌دهد. این درگیری کلیوی تحت‌بالینی با سایر تظاهرات عروقی SSc همراه است و به‌ندرت پیشرفت می‌کند.

درگیری قلبی

اگرچه درگیری قلبی در SSc غالباً خاموش و بی‌علامت است، اما در صورت استفاده از وسایل تشخیصی حساس جهت غربالگری معمولاً تشخیص داده می‌شود. درگیری از نظر بالینی واضح قلبی با فرجام نامطلوبی همراه است. بیماری قلبی در SSc ممکن است اولیه یا ثانویه به ILD، PAH یا درگیری کلیوی باشد. بیماری قلبی در مبتلایان به dcSSc فراوانتر از مبتلایان به lcSSc روی می‌دهد، و عموماً در عرض ۳ سال از آغاز ضخیم‌شدگی پوست پدید می‌آید. درگیری قلبی از نظر بالینی واضح در SSc عاملی است که با پیش‌آگهی نامطلوبی همراه است. آندوکارد، میوکارد، و پریکارد هر یک به تنهایی یا با همدیگر می‌توانند مبتلا شوند. تظاهرات درگیری پریکارد عبارتند از پریکاردیت حاد، افوزیون‌های پریکارد، پریکاردیت فشارنده^۳، و تامپوناد قلبی. فیبروز دستگاه هدایتی به فراوانی رخ می‌دهد و ممکن است خاموش باشد یا به صورت تاکی‌کاردی دهلیزی و بطنی یا وقفه (بلوک) قلبی تظاهر کند. اسپاسم عروقی مکرر و آسیب ناشی از روند ایسکمی - خون‌رسانی مجدد در ایجاد فیبروز میوکارد و در نتیجه سوءکارکرد بی‌علامت سیستولی یا دیاستولی بطن چپ نقش دارند، که می‌تواند به سوی نارسایی آشکار قلب پیشرفت کند. هیپرتانسیون سیستیمیک و پولمونر (ریوی) و درگیری ریه و کلیه نیز می‌توانند بر قلب تأثیر

1- crescentic g.

2- membranous g.

3- constrictive p.

4- single photon emission CT

۵- صدای ترق و تروق حاصل از کشیده شدن سطوح چرمی بر روی یکدیگر -

مترجم.

۶-deconditioning: لاغری، از دست رفتن توده [عضله]

نزدیک به آغاز بالینی SSc رخ می‌دهند (به‌ویژه در بیماران واجد اتوانتی‌بادی‌های ضد RNA پلی‌مراز III). در این موارد، SSc می‌تواند نشانگر یک سندرم پارائتوپلاستیک باشد که پاسخ ایمنی ضد تومور آن را به راه می‌اندازد.

ارزیابی آزمایشگاهی و بیومارکرها

یک کم‌خونی خفیف نرموسیتی یا میکروسیتی در بیماران مبتلا به SSc شایع است و می‌تواند نشانگر خونریزی گوارشی بر اثر GAVE یا ازافازیت مزمن باشد. کم‌خونی ماکروسیتی ممکن است ناشی از کمبود فولات و ویتامین B12 بر اثر رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک و سوءجذب، یا ناشی از داروهایی مانند متوترکسات یا داروهای آلکیل‌کننده باشد. کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، که ناشی از قطعه قطعه شدن سلول‌های قرمز خون بر اثر عوامل مکانیکی حین عبورشان از درون ریزرگهای پوشیده از فیبرین یا لخته‌های پلاکتی است، یکی از شاه‌علامت‌های میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک همراه با بحران کلیوی اسکلوئردرمیک است. ترومبوسیتوپنی و لکوپنی می‌توانند نشانگر سمیت دارویی باشند. برخلاف سایر بیماری‌های بافت همبند، سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) عموماً طبیعی است؛ افزایش آن می‌تواند نشانگر میوزیت یا بدخیمی همزمان باشد.

اتوانتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای در تقریباً کلیه بیماران مبتلا به SSc وجود دارند و در شروع بیماری می‌توانند یافت شوند. اتوانتی‌بادی‌های ضد توپوایزومراز I (Scl-70) و سانتروم متقابلاً انحصاری و کاملاً مختص SSc هستند (جدول ۳-۳۸۲). آنتی‌بادی‌های ضد توپوایزومراز I در ۳۱٪ بیماران مبتلا به dcSSc (اما در فقط ۱۳٪ بیماران مبتلا به lcSSc) یافت می‌شوند. آنها با افزایش خطر ابتلا به ILD و فرجام‌های نامطلوب همراه‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد سانتروم در ۳۸٪ بیماران مبتلا به lcSSc (اما در فقط ۲٪ بیماران مبتلا به dcSSc) و به‌ندرت در بیماران مبتلا به پدیده رینو و سندرم شوگرن یافت می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد سانتروم در بیماران مبتلا به SSc که PAH دارند [غالباً] وجود دارند، در حالی که درگیری قلبی یا کلیوی یا ILD شدید در بیماران واجد این آنتی‌بادی‌ها فقط به‌ندرت یافت می‌شوند. الگوی

باشد. در موارد کمتر، میوزیت التهابی غیرقابل تمایز از پلی‌میوزیت نه‌انزاد^۱ می‌تواند رخ دهد. یک میوپاتی مزمن غیرالتهابی که با آتروفی و فیبروز بدون افزایش میزان آنزیم‌های عضله مشخص می‌شود، می‌تواند در SSc پیشرفته دیده شود. خوردگی (جذب) استخوان بیش از همه جا در بندهای انتهایی رخ می‌دهد، و در آنجا موجب از دست رفتن کالاه (برجستگی) دیستال انگشت می‌شود (آکرواستئولیز) (شکل ۵-۳۸۲). خوردگی کوندیل‌های استخوان فک پایین می‌تواند گاز زدن را با مشکل مواجه سازد. استئولیز می‌تواند دنده‌ها و بخش دیستال ترقوه را نیز مبتلا کند.

سایر تظاهرات بیماری

بسیاری از بیماران مبتلا به SSc دچار خشکی چشم و خشکی دهان می‌شوند (کمپلکس سیکا). بیوپسی غدد بزاقی فرعی نشانگر فیبروز است نه ارتشاح لنفوسیتی کانونی که مشخصه سندرم شوگرن اولیه (فصل ۳۸۳) است. هیپوتیروئیدی شایع و عموماً ناشی از فیبروز غده تیروئید است. میزان شیوع درگیری درشت‌رگها^۲، شامل بیماری عروق محیطی و شریان کورونر، ممکن است افزایش یابد. اگرچه دستگاه عصبی مرکزی عموماً در SSc مبتلا نمی‌شود، اما نوروپاتی حسی عصب سه‌قلو بر اثر فیبروز یا واسکولوپاتی می‌تواند روی دهد و به صورت شروع تدریجی درد و بیحسی بروز می‌کند. آبستنی در زنان مبتلا به SSc می‌تواند با افزایش نرخ عوارض جنینی نامطلوب همراه باشد. افزون بر این، در خلال آبستنی ممکن است درگیری قلبی-ریوی بدتر شود، و شروع جدید بحران کلیوی اسکلوئردرمیک توصیف شده است. سوءکارکرد نعوظی در مردان مبتلا به SSc شایع است و می‌تواند تظاهر آغازین بیماری باشد. ناتوانی در ایجاد یا حفظ نعوظ در پنیس ناشی از نارسایی عروقی و فیبروز است.

بدخیمی در SSc

مطالعات اپیدمیولوژیک بر افزایش خطر پیدایش سرطان در SSc دلالت دارند. سرطان ریه و آدنوکارسینوم مری معمولاً در زمینه بیماری رفلاکس معدی - مری یا ILD طول‌کشیده رخ می‌دهند و ممکن است ناشی از روند التهاب مزمن و ترمیم باشند. برعکس، لنفوم‌ها و کارسینومهای پستان، ریه و تخمدان معمولاً در زمانی

چالش برانگیز باشد. در dcSSc، نشانه‌های آغازین اغلب غیراختصاصی و مربوط به التهاب هستند. پدیده رینو ممکن است در ابتدا وجود نداشته باشد، و بیماران از ضعف، تورم، تیرکشیدن (aching) و خشکی [مفصل] شکایت دارند. در معاینه فیزیکی ممکن است ادم منتشر اندام فوقانی و انگشتان پف‌آلود یافت شوند. گاه بیماری در این مرحله [به اشتباه] آرتریت روماتوئید در مراحل اولیه، SLE، میوزیت، یا بیش از همه - بیماری تمایز نیافته بافت همبند تشخیص داده می‌شود. در عرض چند هفته تا چند ماه پدیده رینو ایجاد می‌شود، و بیماری تابلوی بالینی مشخصه‌اش (همراه با سفتی و سختی پیش‌رونده پوست) را به خود می‌گیرد. وجود اتوانتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای و مختص SSc میزان بالایی از ویژگی (specificity) تشخیصی را فراهم می‌کند. پدیده رینو همراه با زخم‌های نوک انگشت یا سایر شواهد ایسکمی انگشت، به اضافه تلائزکتازی، اختلال تحرک بخش دیستال مری، ILD یا PAH ناموجه، یا هیپرتانسیون تسریع‌یافته همراه با نارسایی کلیوی در غیاب سفتی و سختی از نظر بالینی واضح پوست، تشخیص SSc بدون اسکلرودرمی را مطرح می‌کند. این بیماران ممکن است دارای آنتی‌بادی‌های ضد سانترومر باشند.

درمان اسکلروز سیستمیک

بررسی کلی: اصول درمان تاکنون هیچ درمانی قادر نبوده است سیر طبیعی SSc را در حد قابل ملاحظه‌ای تغییر دهد. برعکس، بسیاری از درمان‌ها تأثیر فراوانی در تسکین نشانه‌های بیماری، کاهش سرعت پیشروی آسیب تجمعی اندام‌ها، و کاهش میزان ناتوانی فرد دارند. در عرض ۲۵ سال گذشته، کاهش قابل ملاحظه‌ای در مرگ و میر ناشی از بیماری یافت شده است. به دلیل تنوع قابل توجه در تظاهرات بالینی، عوارض اندام‌ها، و تاریخچه (سیر) طبیعی بیماری، درمان باید برحسب نیازهای منحصر به فرد هر بیمار به طور جداگانه طراحی شود.

در آغاز باید یک بررسی جامع به عنوان مبنای کار

ایمونوفلوروسانس هستکی در آزمون سرولوژیک نشانگر آنتی‌بادی‌های ضد U3-RNP (فیبریلارین)، Th/To، یا PM/ScI است، در حالی که الگوی ایمونوفلوروسانس نقطه‌نقطه (speckled) نشانگر آنتی‌بادی‌های ضد RNA پلی‌مراز III است. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد $\beta 2\text{GPI}$ در سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید پدید می‌آیند و مختص SSc نیستند، اما وجود آنها در SSc با افزایش خطر پیدایش ضایعات ایسکمیک در انگشتان همراه است.

تشخیص، مرحله‌بندی، و پیش

تشخیص SSc عمدتاً بر اساس زمینه‌های بالینی صورت می‌گیرد و در مبتلایان به بیماری استقرار یافته عموماً آسان و سرراست است. وجود سفتی و سختی^۱ پوست، همراه با یک الگوی مشخصه توزیع متقارن و نیز تظاهرات تبییک اندام‌های احشایی، با درجه بالایی از اطمینان تشخیص را مسجل می‌کند. اگرچه اختلالات فهرست‌شده در جدول ۱-۳۸۲ می‌توانند با سفتی و سختی پوست همراه باشند، اما نحوه توزیع ضایعات پوستی، همراه با نبود پدیده رینو یا تظاهرات تبییک اندام‌های احشایی یا اتوانتی‌بادی‌های مختص SSc، موجب تمایز این اختلالات از SSc می‌شوند. گاه، بیوپسی از کل ضخامت پوست برای مسجل کردن تشخیص اسکلرودرمی، اسکلرومیکزد، یا فیروز سیستمیک نفروژنیک مورد نیاز است. در dcSSc، سابقه پدیده رینوی پیشین و نشانه‌های رفاکس معدی - مری، همراه با وجود اسکلروداکتیلی و تغییرات مویرگی در بررسی میکروسکوپی چین ناخن، اغلب در کنار تلائزکتازی و کلسینوز پوستی، به مسجل کردن تشخیص کمک می‌کند. وجود جوشگاه‌های گوذه‌گذار^۲ نوک انگشت و شواهد رادیولوژیک فیروز ریوی در لوب‌های تحتانی، از نظر تشخیصی بسیار سودمندند. پدیده رینوی اولیه اختلال خوش‌خیم شایعی است که باید از مراحل اولیه SSc یا SSc محدود تمایز داده شود. بررسی میکروسکوپی چین ناخن از این نظر بسیار سودمند است، زیرا در پدیده رینوی اولیه مویرگ‌های چین ناخن طبیعی هستند، در حالی که در SSc ناهنجاری‌های مویرگی (و نیز اتوانتی‌بادی‌های سرم) را می‌توان حتی پیش از سایر تظاهرات بیماری تشخیص داد.

تشخیص قطعی SSc در مراحل اولیه بیماری می‌تواند

1- induration

2- pitting scars

۳- درد ثابت و مداوم

جدول ۵-۳۸۲ اصول کلیدی در درمان

- تشخیص زودهنگام و دقیق (درست)
- ارزیابی درگیری اندام‌های داخلی
- مشخص کردن مرحله بالینی و میزان فعالیت بیماری
- طراحی درمان برحسب نیازهای منحصر به فرد هر بیمار به طور جداگانه
- ارزیابی پاسخ به درمان، و تنظیم درمان در صورت نیاز؛ پایش پیشرفت بیماری و عوارض جدید

صورت بگیرد. درمان بهینه اصول زیر را در بر می‌گیرد (جدول ۵-۳۸۲): تشخیص فوری و دقیق؛ طبقه‌بندی [بیماری] و رده‌بندی خطر براساس ارزیابی بالینی و آزمایشگاهی؛ تشخیص زودرس عوارض مربوط به اندام‌ها و ارزیابی گستره (وسعت)، شدت، و احتمال بدتر شدن آنها؛ پایش منظم از نظر پیشروی بیماری، فعالیت آن، عوارض جدید آن، و پاسخ آن به درمان؛ تنظیم درمان^۱؛ و آموزش مداوم بیمار. جهت به حداقل رساندن آسیب برگشت‌ناپذیر اندام‌ها، روند درمان برای عوارض تهدیدکننده زندگی بایستی فعالانه (همراه با غربالگری مرتب و منظم و شروع درمان مناسب در اولین فرصت ممکن) باشد. نظر به ماهیت پیچیده و چنددستگاهی^۲ بیماری، هر زمان که ممکن باشد باید یک رویکرد درمانی گروهی براساس تعامل متخصصین مختلف دنبال شود. بیشتر بیماران با ترکیبی از داروهایی که بر جنبه‌های گوناگون بیماری اثر می‌گذارند، درمان می‌شوند. بیماران باید با طیف عوارض بالقوه بیماری آشنا شوند، درکی از گزینه‌های درمانی و سیر طبیعی بیماری داشته باشند، و تشویق شوند که با پزشکان معالج خویش همکاری کنند. این امر مستلزم ارتباطی درازمدت میان بیمار و پزشک همراه با مشاوره و تشویق و دلگرم کردن مستمر [بیمار] است.

درمان تعدیل‌کننده بیماری: داروهای سرکوبگر ایمنی

داروهای سرکوبگر ایمنی که در درمان سایر بیماری‌های بافت همبند به کار می‌روند، عموماً در درمان SSc بی‌فایده‌اند یا فایده اندکی دارند. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند در تسکین خشکی و تیرکشیدن در بیماران مبتلا به مراحل اولیه dcSSc مؤثر باشند، اما بر پیشرفت درگیری پوست یا اندام‌های داخلی تأثیری ندارند، و استفاده از آنها خطر بحران کلیوی اسکالرودرمیک را افزایش می‌دهد. بنابراین، گلوکوکورتیکوئیدها باید فقط در صورت نیاز قطعی و مبرم، با پایین‌ترین دوز ممکن و فقط برای مدتی کوتاه، تجویز شوند. کاربرد سیکلوفسفامید، به دلیل کارایی‌اش در درمان واسکولیت (فصل ۳۸۵)، SLE (فصل ۳۷۸)، و سایر بیماری‌های خودایمن (فصل ۳۷۷)، در حد گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است.

سیکلوفسفامید خوراکی و درون‌وریدی متناوب هر دو در کاهش میزان پیشروی ILD در مبتلایان به SSc مؤثر

هستند، و شاخص‌های کارکرد ریوی و HRCT را پس از ۱ سال درمان تثبیت می‌کنند و، به‌ندرت، اندکی بهبود می‌بخشند. نشانه‌های تنفسی و سفتی و سختی پوست نیز کاهش می‌یابند. این تأثیرات مفید با قطع درمان از میان می‌روند. مزایای سیکلوفسفامید باید در برابر سمیت بالقوه آن (شامل سرکوب مغز استخوان، عفونت‌های فرصت‌طلب، سیستیت خونریزی‌دهنده و سرطان مثانه، نارسایی پیش‌رس تخمدان، و بدخیمی‌های ثانویهٔ دیررس) مورد سنجش قرار گیرند.

در بررسی‌های بالینی محدود، درمان با متوترکسات با بهبود اندکی در ضایعات پوستی همراه بود. درمان با mycophenolate mofetil با بهبود سفتی و سختی پوست در مطالعات کنترل‌نشده همراه بود و عموماً به‌خوبی تحمل می‌شد. بررسی‌های محدود مؤید تأثیر rituximab در مبتلایان به SSc همراه با درگیری پوست و ILD هستند. کاربرد سیکلوسپورین، آزاتیوپرین، فتوفورز خارج بدنی^۳، imatinib تالیدومید، راپامایسین، و ایمونوگلوبولین IV، در حال حاضر در کتب درسی کاملاً مورد پذیرش قرار نگرفته است. وائرش^۴ ایمنی (immune ablation) شدید با استفاده از یک رژیم تناسب‌آور^۵ شیمی‌درمانی با دوز بالا یا بدون پرتوتابی، و سپس بازسازی (تجدید بنای) سلول‌های بنیادی اتولوگ، موجب پسرفت پایدار بیماری در برخی از موارد شده و در بررسی‌های بالینی راندومیزه در حال ارزیابی است. پیوند سلول بنیادی اتولوگ در SSc، به دلیل عوارض و

۱- منظور تعدیل درمان برحسب میزان پاسخ بیمار است - مترجم.

2- multisystemic

3- extracorporeal photophoresis

۴- جداشدگی، ریشه‌کنی، از جا برکنی

۵- تقویت‌کننده، تحلیل‌زدا، بدن‌ساز

دوره‌ها مؤثر نیستند، اما مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II مانند لوزارتان مؤثر هستند و عموماً به خوبی تحمل می‌شوند. بیماران مبتلا به پدیده رینو که به این درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند، ممکن است نیازمند افزودن مسددهای گیرنده آدرنژیک α_1 (مانند پرازوسین)، مهارگرهای ۵- فسفودی‌استراز (مانند sildenafil)، مهارگرهای بازجذب سروتونین (مانند فلوکستین)، پماد نیتروگلیسرین، و تزریق متناوب پروستاگلاندین‌های درون‌وریدی باشد. اسپیرین با دوز پایین و دی‌پیریدامول جلوی تجمع پلاکتی را می‌گیرند و می‌توانند به عنوان داروهای کمکی نقش داشته باشند. در بیماران با زخم‌های ایسکمیک، بوزنتان^۳ (آنتاگونیست گیرنده آندوتلین-۱) خطر پیدایش زخم‌های جدید را کاهش می‌دهد. سمپاتکتومی انگشت و تزریق موضعی بوتولینوم نوع A (بوتاکس) درون انگشتان، گزینه‌های درمانی در بیماران مبتلا به ایسکمی شدید هستند که در آنان خطر از دست رفتن قریب‌الوقوع انگشتان وجود دارد. درمان درازمدت تجربی (آزمایشی) با استاتین‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند پیشروی آسیب و زُدایش (زائل شدن) عروقی را به تأخیر اندازد. مصرف گشادکننده‌های رگ مانند مهارگرهای ACE، مسددهای کانال کلسیم، و مسددهای گیرنده آندوتلین نیز می‌تواند خون‌رسانی میوکارد و کارکرد بطن چپ را بهبود بخشد.

درمان عوارض گوارشی از آنجا که مشکلات دهانی (شامل کوچک‌شدن منفذ ورودی دهان، کاهش تولید بزاق، پسرقت لثه، و بیماری پریودنتال که منجر به از دست رفتن دندان‌ها می‌شود) متداول هستند، لذا مراقبت دندان منظم توصیه می‌شود. رفلاکس معدی - مری بسیار شایع است و ممکن است در غیاب نشانه‌های بیماری وجود داشته باشد؛ بنابراین، کلیه بیماران مبتلا به SSC باید برای این عارضه تحت درمان قرار گیرند. به بیماران باید آموزش داد که قسمت سر بسترشان را بالا بیاورند، وعده‌های غذایی مکرر و کم‌حجم مصرف کنند، و از مصرف غذا پیش از به خواب رفتن خودداری کنند. مهارگرهای پمپ پروتون رفلاکس (بازگشت) اسید را کاهش می‌دهند و ممکن است لازم باشد با دوز نسبتاً

مرگ و میر بالقوه و نیز هزینه زیاد آن، هنوز جنبه آزمایشی دارد.

درمان ضد فیبروز از آنجا که فیبروز بافتی گسترده در SSC موجب آسیب پیش‌رونده اندام‌ها می‌شود، داروهایی که فرآیند فیبروتیک را مختل می‌کنند معرف یک رویکرد درمانی منطقی هستند. D-پنی‌سیلامین به عنوان یک داروی ضد فیبروزی به میزان گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعات گذشته‌نگر دلالت بر آن داشته‌اند که D-پنی‌سیلامین سفتی و سختی پوست را تثبیت می‌کند و بهبود می‌بخشد، جلوی ابتلای اندام‌های داخلی جدید را می‌گیرد، و طول عمر بیمار را بیشتر می‌کند. با این حال، بر اساس یک مطالعه بالینی راندومیزه کنترل‌شده در مراحل اولیه SSC فعال، تفاوتی در وسعت درگیری پوست میان بیماران درمان‌شده با دوز استاندارد (۷۵۰mg در روز) D-پنی‌سیلامین و دوز بسیار پایین آن (۱۲۵mg یک روز در میان) وجود ندارد. کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشانگر تأثیر pirfenidone و nintedanib در بیماران مبتلا به فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (همراه با کاهش چشمگیر سرعت از دست رفتن عملکرد ریوی) بوده‌اند. این‌که آیا این دو داروی جدید تأثیر قابل‌مقایسه‌ای در درمان بیماری ریوی مرتبط با SSC دارند یا خیر، همچنان تحت بررسی است.

درمان عروقی هدف درمان عروقی عبارت از مهار پدیده رینو، پیش‌گیری از پیدایش عوارض ایسکمیک و تسریع بهبود آن‌ها، و کاهش سرعت پیشروی واسکولوپاتی زداينده است. بیماران باید موارد زیر را رعایت کنند: پوشیدن لباس‌های گرم، به حداقل رساندن قرارگیری در معرض سرما یا استرس، و خودداری از مصرف داروهایی که می‌توانند دوره‌های اسپاسم رگ را آغاز یا تشدید کنند. برخی از بیماران مبتلا به پدیده رینو ممکن است به درمان از طریق پس‌خورد زیستی^۱ پاسخ دهند. مسددهای آهسته‌رهش^۲ کانال کلسیم که دارای ترکیب دی‌هیدروپیریدین هستند، مانند نیفدپین، آملودیپین، یا دیلتیازم، می‌توانند پدیده رینو را برطرف کنند، ولی کاربرد آنها غالباً توسط اثرات جانبی (طپش قلب، اِدم متکی، تشدید رفلاکس معدی - مری) محدود می‌شود. اگر چه مهارگرهای ACE در کاهش فراوانی (تعداد) یا شدت

1- biofeedback

2- extended-release: داروهایی که به تدریج آزاد می‌شوند

3- bosentan

درمان طبی موفقیت‌آمیز نیست، همچنان یک گزینه است.

درمان بحران کلیوی

بحران کلیوی اسکلودرمیک یک فوریت پزشکی است. از آنجا که فرجام این اختلال عمدتاً توسط وسعت آسیب کلیوی موجود در زمان آغاز درمان شدید و تهاجمی تعیین می‌شود، بنابراین تشخیص فوری بحران کلیوی اسکلودرمیک قریب‌الوقوع یا مرحله اولیه آن اهمیت اساسی دارد، و باید تلاش به عمل آید تا از وقوع آن پیش‌گیری شود. بیماران مبتلا به مراحل اولیه SSs، درگیری گسترده و پیش‌رونده پوست، مالش‌های تماسی تاندونی، و آنتی‌بادی‌های ضد RNA پلیمراز III که در معرض خطر بالای عارضه فوق قرار دارند، باید فرا بگیرند که فشارخون‌شان را روزانه تحت نظر بگیرند و تغییرات شدید آن را فوراً اطلاع دهند. از مصرف داروهای با سمیت بالقوه کلیوی باید خودداری شود، و گلوکوکورتیکوئیدها باید فقط در صورت نیاز قطعی و مبرم و با دوز پایین مورد استفاده قرار گیرند. بیمارانی که با بحران کلیوی اسکلودرمیک رجوع می‌کنند، باید فوراً بستری شوند. هنگامی که سایر علل بیماری کلیوی رد شدند، درمان باید فوراً با تعیین عیار^۱ مهارگرهای کوتاه‌اثر ACE (با هدف دستیابی سریع به فشار خون طبیعی) آغاز شود. در بیمارانی که با وجود درمان با مهارگرهای ACE فشار خون بالا می‌ماند، افزودن مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، مسددهای کانال کلسیم، و مهارگرهای مستقیم رنین باید مدنظر قرار گیرد. شواهد روایی نشانگر پاسخ به مسددهای گیرنده آندوتلین ۱ و پروستاسیکلین‌ها هستند. تا دوسوم بیماران مبتلا به بحران کلیوی اسکلودرمیک سرانجام به دیالیز نیاز پیدا می‌کنند. فرجام بحران کلیوی اسکلودرمیک در بیماران با آنتی‌بادی‌های ضد توپوایزومراز I نسبت به بیماران با آنتی‌بادی‌های ضد RNA پلی‌مراز III بدتر است. بهبود قابل‌ملاحظه کلیوی به دنبال بحران کلیوی اسکلودرمیک در ۳۰ تا ۵۰٪ بیماران می‌تواند رخ دهد، و دیالیز می‌تواند قطع شود. برای بیمارانی

بالا تجویز شوند. داروهای پروکیتیک^۱ مانند دومپریدون می‌توانند سودمند باشند، به‌ویژه اگر تأخیر در روند تخلیه معده وجود داشته باشد. خونریزی گوارشی مکرر از اتساع (گشادی^۲) عروقی در آنتر معده (معده هندوانه‌ای) ممکن است به درمان از طریق انعقاد نوری لیزری با استفاده از آندوسکوپی پاسخ دهد، اگرچه عود می‌تواند اتفاق بیفتد. رشد بیش از حد باکتریایی بر اثر اختلال تحرک روده کوچک موجب نفخ شکم و اسهال می‌شود و می‌تواند به سوءجذب و سوءتغذیه شدید بینجامد. درمان با دوره‌های کوتاه‌مدت و چرخشی آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف مانند مترانیدازول، اریترومیسین و تتراسیکلین می‌تواند رشد بیش از حد باکتریایی را ریشه‌کن سازد. در صورت پیدایش سوءتغذیه هیپرالیماتاسیون^۳ تزریقی لازم است. کم‌تحرکی مزمن روده کوچک ممکن است به octreotide پاسخ دهد، ولی درمان انسداد کاذب دشوار است. بی‌اختیاری مدفوع (عارضه‌ای از SSs که غالباً کمتر از حد واقعی گزارش می‌شود)، ممکن است به داروهای ضد اسهال و درمان از طریق پس‌خورد زیستی پاسخ دهد.

درمان هیپرتانسیون شریان ریوی (PAH)

در بیماران مبتلا به SSs، PAH پیش‌آگهی بسیار نامطلوبی دارد و علت ۳۰٪ موارد مرگ است. از آنجا که PAH تا زمانی که پیشرفت کند بی‌علامت است، بیماران مبتلا به SSs باید در ارزیابی اولیه و پس از آن سالیانه از نظر وجود PAH تحت غربالگری قرار گیرند. درمان عموماً با یک داروی خوراکی آنتاگونیست گیرنده آندوتلین-۱ مانند بوزنتان یا یک مهارگر فسفودی‌استراز ۵ مانند سیلدنافیل آغاز می‌شود. چنانچه اقتضا کند، بیماران ممکن است نیازمند دیورتیک و دیگوسکین نیز باشند. اگر هیپوکسی به اثبات برسد، اکسیژن کمکی باید تجویز شود تا جلوی تنگ‌شدگی ثانویه عروقی ریوی بر اثر هیپوکسی گرفته شود. آنالوگ‌های پروستاسیکلین مانند epoprostenol یا treprostinil می‌توانند به صورت انفوزیون زیرپوستی یا درون‌وریدی مداوم، یا به صورت استنشاق مکرر از طریق نبولایزر^۴، تجویز شوند. درمان ترکیبی با استفاده از رده‌های دارویی مختلف، مانند یک آنتاگونیست آندوتلین ۱ و یک مهارگر فسفودی‌استراز، غالباً ضروری است. پیوند ریه برای برخی از بیماران که در آنان

۱- prokinetic agents: داروهای محرک دستگاه گوارش

۲- ectasia

۳- hyperalimentation: بیش‌خوردن، خوردن مواد غذایی به میزانی بیش از حد

۴- nebulizer: افشانه (وسیله‌ای که ماده مورد نظر را به صورت ذرات غبار در می‌آورد)

می‌توانند در حفظ کارکرد عضلانی - استخوانی و بهبود پی‌آمدهای درازمدت بیماری مؤثر باشند.

سیر [بیماری]

سیر (تاریخچه) طبیعی SSC بسیار متغیر و پیش‌بینی آن دشوار است، به ویژه در مراحل اولیه بیماری هنگامی که زیرگروه خاص بیماری - شکل پوستی منتشر یا محدود - مشخص نیست. در بیماران مبتلا به dcSSc نسبت به آنانی که مبتلا به lcSSc هستند، سرعت پیشرفت بیماری بیشتر و پیش‌آگهی بدتر است.

در dcSSc، نشانه‌های التهابی مانند خستگی، اِدم، درد مفصل و خارش تمایل دارند که فروکش کنند، و میزان (وسعت) ضخیم‌شدگی پوست در عرض ۴-۲ سال پس از شروع بیماری به یک کُفه (plateau) می‌رسد و پس از آن به آهستگی پسرفت می‌یابد. در خلال مرحله اولیه خیزدار/التهابی (عموماً با طول کمتر از ۳ سال) است که درگیری اندام‌های احتشایی مهم پدید می‌آید. اگرچه درگیری موجود اندام‌های احتشایی، مانند فیروز ریوی، ممکن است حتی پس از آن که درگیری پوست به اوج خود رسید پیشرفت کند، اما ابتلای اندام‌های جدید نادر است. بحران کلیوی اسکلودرمیک تقریباً همیشه در عرض ۴ سال نخست بیماری رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته dcSSc (بیش از ۶ سال)، پوست معمولاً نرم و آتروفیک است. بهبود پوست مشخصاً با ترتیبی عکس درگیری اولیه روی می‌دهد، یعنی نرم‌شدگی [پوست] در تنه و به دنبال آن بخش پروگزیمال و سرانجام بخش دیستال اندام‌ها پدید می‌آید. با این حال، اسکلوداکتیلی و همکشی انگشتان دست عموماً باقی می‌مانند. عود (بازگشت) یا تکرار ضخیم‌شدگی پوست پس از آن که درگیری پوست به اوج خود رسید، نادر است. بیماران مبتلا به lcSSc یک سیر بالینی را طی می‌کنند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای با آن dcSSc دارد. [در این زیرگروه از SSC] پدیده رینو معمولاً سال‌ها یا حتی دهه‌ها

که قادر به قطع دیالیز پس از ۲ سال نیستند، پیوند کلیه مقضی و مناسب است. طول عمر بیماران مبتلا به SSC که پیوند کلیه دارند همانند سایر بیماری‌های بافت همبند است، و عود بحران کلیوی نادر است.

مراقبت از پوست

از آنجا که درگیری پوست در SSC هرگز تهدیدکننده زندگی نیست، به همان حال ثابت باقی می‌ماند، و حتی ممکن است با گذشت زمان خودبه‌خود پسرفت نماید، بنابراین درمان بیماری نباید متأثر از تظاهرات پوستی آن باشد. نشانه‌های التهابی درگیری زودرس پوست را می‌توان با آنتی‌هیستامین‌ها و مصرف محتاطانه و کوتاه‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها با دوز پایین (کمتر از ۵mg در روز پردنیزون)، مهار کرد. مطالعات گذشته‌نگر نشان داده‌اند که D-پنی‌سیلامین شدت (وسعت) سفتی و سختی پوست و میزان پیشرفت آن را کاهش می‌دهد؛ با این حال، این مزایا را نمی‌توان در یک مطالعه آینده‌نگر کنترل‌شده عملاً اثبات کرد. سیکلوفسفامید و متوترکسات تأثیر اندکی بر سفتی و سختی پوست دارند. از آنجا که پوست خشک است، بیماران باید از پمادهای هیدروفیلیک (مرطوب‌کننده) و کرم‌های چرب‌کننده ویژه استحمام استفاده کنند. ماساژ مرتب پوست سودمند است. تالانژکتازی‌ها ممکن است از نظر زیبایی^۱ مشکل‌آفرین باشند، به ویژه اگر روی صورت قرار داشته باشند. درمان با پالس‌های لیزر رنگی^۲ ممکن است تأثیر کوتاه‌مدتی داشته باشد. زخم‌های ایسکمیک انگشتان باید به وسیله پوشش محکم (پوشاندن) مورد حفاظت قرار گیرند تا زودتر بهبود یابند و از عفونت‌شان پیش‌گیری شود. زخم‌های پوستی عفونت‌یافته با آنتی‌بیوتیک‌های موضعی تحت درمان قرار می‌گیرند. دبیریدمان^۳ جراحی ممکن است لزوم داشته باشد. هیچ درمانی در پیش‌گیری از تشکیل رسوبات کلسیفیک بافت نرم یا پیشبرد اضمحلال آنها مؤثر نبوده است.

درمان عوارض عضلانی - استخوانی

آرتراژی و خشکی مفصل تظاهرات شایع و آزاردهنده‌ای هستند که بیشتر در مراحل اولیه بیماری بارز و آشکارند. دوره‌های کوتاه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، متوترکسات هفتگی، و کاربرد محتاطانه کورتیکواستروئید با دوز پایین می‌توانند این نشانه‌ها را تسکین بخشند. فیزیوتراپی و درمان شغلی^۴

۱-cosmetic: از نظر ظاهر بیمار

2- dye laser

3- debridement

۴- منظور تناسب شغلی (شغل متناسب) است - مترجم.

پیش از سایر تظاهرات بیماری پدید می‌آید. عوارض مربوط به اندام‌های احشایی مانند PAH و ILD عموماً دیر ظاهر می‌شوند و به‌آهستگی پیشرفت می‌کنند.

پیش‌آگهی

SSc خطر مرگ پیش‌رس را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. میزان مرگ‌ومیر در میان مبتلایان پنج تا هشت برابر افراد هم‌سن و هم‌جنس در جمعیت عمومی است، و بیش از نیمی از کلیه مبتلایان به SSc بر اثر بیماری خویش می‌میرند. در یک مطالعه مبتنی بر جمعیت^۱ بر روی مبتلایان به SSc، میانگین طول عمر (بقا) ۱۱ سال بود. در بیماران مبتلا به dcSSc، میزان‌های بقای ۵ و ۱۰ ساله به ترتیب ۷۰ و ۵۵٪ هستند، در حالی که در بیماران مبتلا به lcSSc، این میزان‌ها به ترتیب ۹۰ و ۷۵٪ هستند. پیش‌آگهی SSc با وسعت (میزان) درگیری پوست همبستگی دارد، که خود شاخصی از درگیری اندام‌های احشایی است. علل عمده مرگ عبارتند از PAH، فیبروز ریوی، ابتلای جهاز گوارشی، و درگیری قلبی. بحران کلیوی اسکلوئیدرمیک با ۳۰٪ مرگ و میر در عرض ۳ سال همراه است. سرطان ریه و مرگ‌های قلبی - عروقی اضافی نیز در افزایش میزان مرگ‌ومیر نقش دارند. شاخص‌های پیش‌آگهی نامطلوب عبارتند از جنسیت مذکر، سن بالا هنگام شروع بیماری، نژاد آمریکایی آفریقایی‌تبار، ضخیم‌شدگی بخش گسترده‌ای از پوست همراه با درگیری تنه، شواهد درگیری قابل ملاحظه یا پیش‌رونده اندام‌های احشایی، و تماس‌های مالشی تاندونی قابل لمس. یافته‌های آزمایشگاهی هنگام ارزیابی اولیه بیماری که منادی افزایش میزان مرگ‌ومیر هستند، عبارتند از ESR بالا، کم‌خونی، پروتئینوری، و آنتی‌بادی‌های ضد توپوایزومراز I. در یک مطالعه، در بیماران مبتلا به SSc با درگیری گسترده پوست، ظرفیت حیاتی ریه کمتر از ۵۵٪ میزان مورد انتظار، درگیری قابل ملاحظه جهاز گوارشی (انسداد کاذب یا سوءجذب)، شواهد درگیری قلبی (آریتمی‌ها یا نارسایی احتقانی قلب)، یا بحران کلیوی اسکلوئیدرمیک، میزان بقای جمعی ۹ ساله کمتر از ۴۰٪ بود. شدت PAH ارتباطی قوی با مرگ‌ومیر دارد، و در بیماران مبتلا به SSc با میانگین فشار شریان ریوی $\leq 45 \text{ mmHg}$ میزان بقای ۳ ساله ۳۳٪ بود.

پیدایش مهارگرهای ACE برای درمان بحران کلیوی اسکلوئیدرمیک تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر طول عمر بیماران مبتلا داشت، به طوری که میزان بقای ۱ ساله که پیش از پیدایش این داروها کمتر از ۱۰٪ بود هم‌اکنون جای خود را به میزان بقای ۳ ساله بیش از ۷۰٪ داده است. علاوه بر این، میزان بقای ۱۰ ساله در SSc از کمتر از ۶۰٪ در دهه ۱۹۷۰ به بیش از ۶۶ تا ۷۸٪ در دهه ۱۹۹۰ رسیده است (سیری که نشانگر تشخیص زودرس‌تر و درمان بهتر عوارض بیماری هر دو است).

اسکلوئیدرمی لوکالیزه

اصطلاح اسکلوئیدرمی معمولاً برای توصیف گروهی از اختلالات پوستی لوکالیزه (متمرکز) به کار می‌رود (جدول ۱-۲۸۲). این اختلالات در کودکان بیش از بزرگسالان روی می‌دهند. برخلاف SSc، در اسکلوئیدرمی لوکالیزه به‌ندرت عوارضی مانند پدیده رینو یا درگیری شدید اندام‌های داخلی پدید می‌آیند. مورفه^۲ به‌صورت وصله‌های حلقوی منفرد یا متعدد متشکل از پوست ضخیم‌شده یا، به‌ندرت، به‌صورت سفتی و سختی گسترده (مورفه‌ای فراگیر یا پان‌اسکلوئید) بروز می‌کند؛ انگشتان دست مبتلا نمی‌شوند. اسکلوئیدرمی خطی (رگه‌های پوست ضخیم‌شده، معمولاً در یک یا هر دو اندام تحتانی) می‌تواند بافت زیرپوستی را مبتلا کند و موجب فیبروز و آتروفی ساختمان‌های پشتیبان، عضله، و استخوان شود. در کودکان رشد استخوان‌های بلند مبتلا می‌تواند به تأخیر بیفتد. هنگامی که ضایعات اسکلوئیدرمی خطی از مفاصل عبور می‌کنند، همکشی‌های شدیدی می‌توانند پدید آیند.

بیماری مختلط بافت همبند

بیماران مبتلا به lcSSc که همزمان دارای تظاهرات SLE، پلی‌میوزیت و آرتریت روماتوئید هستند، ممکن است مبتلا به بیماری مختلط بافت همبند (MCTD^۳) باشند. این سندرم

۱- منظور قوم (نژاد) است - مترجم.

2- morphea

3- mixed connective tissue disease

فاسیت ائوزینوفیلی همراه با، یا پیش از، سندرم‌های میلودیسپلاستیک یا میلوم مولتیل روی می‌دهد. درمان با گلوکوکورتیکوئیدها فوراً ائوزینوفیلی را برطرف می‌کند. برعکس، تغییرات پوستی عموماً به صورت آهسته و به میزان متغیری بهبود می‌یابند. پیش‌آگهی بیماران مبتلا به فاسیت ائوزینوفیلی مطلوب است.

سندرم شوگر

Haralampos M. Moutsopoulos

Athanasios G. Tzioufas

تعریف، میزان بروز، و میزان شیوع

سندرم شوگر^۱ یک بیماری خودایمن مزمن و به تدریج پیشرونده است که مشخص می‌شود با ارتشاح لنفوسیتی غدد درون‌ریز، که منجر به خشکی دهان^۵ و خشکی چشم‌ها می‌شود. تقریباً یک‌سوم بیماران با تظاهرات سیستمیک رجوع می‌کنند. تعداد اندک ولی معنی‌داری از بیماران مبتلا به لنفوم بدخیم می‌شوند. بیماری می‌تواند به تنهایی (سندرم شوگر اولیه) یا همراه با سایر بیماری‌های مفصلی خودایمن (سندرم شوگر ثانویه) دیده شود (جدول ۱-۳۸۳).

بیماری عمدتاً زنان میانسال را مبتلا می‌کند (نسبت زن به مرد: ۹/۱)، اگرچه در کلیه سنین (شامل دوران کودکی) دیده می‌شود. میزان شیوع سندرم شوگر اولیه تقریباً ۱-۵٪ است، در حالی که ۳۰٪ مبتلایان به بیماری‌های مفصلی خودایمن از سندرم شوگر ثانویه رنج می‌برند.

بیماری‌زایی

سندرم شوگر با هم‌ارتشاح غدد برون‌ریز توسط لنفوسیت‌ها و هم‌افزایش فعالیت (هیپراکتیویته) سلول‌های B مشخص می‌شود. در حداکثر ۲۵٪ بیماران، این وضعیت با یک روند^۶ سلول B اولیگومونوکلونال همراه است، که مشخص می‌شود با

همپوشانی عموماً با عیار بالای اتوانتی‌بادی‌های ضد U1-RNP همراه است. تظاهر آغازین مشخصه بیماری عبارت از پدیده رینو همراه با انگشتان پف‌آلود دست و میالژی است. به تدریج، اسکلروداکتیلی، کلسینوز، و تلانژکتازی پوستی (تظاهرات lSSc) پدید می‌آیند. راش‌های پوستی دال بر SLE (راش گونه‌ای، حساسیت نسبت به نور^۱) یا درماتومیوزیت (راش هلیوتروپ روی پلک‌ها، راش اریتماتو روی برآمدگی بندهای انگشت^۲) پدید می‌آیند. آرترالژی (درد مفصل) شایع است، و برخی از بیماران به پلی‌آرتریت ساینده مبتلا می‌شوند. فیبروز ریوی و PAH منفرد یا ثانویه ممکن است رخ دهند. سایر تظاهرات عبارتند از اختلال تحرک مری، پریکاردیت، سندرم شوگر، و بیماری کلیوی، به ویژه گلوومرولونفریت غشایی. ارزیابی آزمایشگاهی نشانگر ویژگی‌های التهاب همراه با ESR بالا و هیپرگاماگلوبولینمی است. با وجود آن که آنتی‌بادی‌های ضد U1-RNP با عیار بالا در سرم ردیابی می‌شوند، اما اتوانتی‌بادی‌های مختص SSc یافت نمی‌شوند. برخلاف SSc، بیماران مبتلا به MCTD اغلب پاسخ مطلوبی به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها می‌دهند، و پیش‌آگهی درازمدت این بیماری بهتر از SSc است. این که آیا MCTD یک اختلال حقیقتاً مشخص و جداگانه است یا این که زیرگروهی از SLE یا SSc، همچنان مورد اختلاف نظر است.

فاسیت ائوزینوفیلی

فاسیت ائوزینوفیلی یک اختلال نهانزاد نادر همراه با سفتی و سختی پوست است که عموماً به سرعت پدید می‌آید. عمدتاً بزرگسالان مبتلا می‌شوند. پوست یک ظاهر خشن قلوه‌سنگی «پوست پرتقالی»^۳ دارد. برخلاف SSc، درگیری اندام‌های داخلی نادر است، و پدیده رینو و اتوانتی‌بادی‌های مربوط به SSc وجود ندارند. به علاوه، درگیری پوست شامل انگشتان دست نمی‌شود. بیوپسی تمام ضخامت از طریق برداشت پوست ضایعه‌دیده نشانگر فیبروز فاسیای زیرپوستی، و معمولاً برای تشخیص مورد نیاز است. التهاب و ارتشاح ائوزینوفیلی در فاسیا به میزان متغیری وجود دارند. در مرحله حاد بیماری، ائوزینوفیلی در خون محیطی ممکن است بارز و مشخص باشد. به نظر می‌رسد که MRI ابزاری حساس برای تشخیص فاسیت ائوزینوفیلی باشد. در برخی از بیماران،

1- photosensitivity

۲-knuckles: سطح خلفی هر مفصل بین‌بندی

3- peau d'orange

4- Sjögren's syndrome

5- xerostomia

6- process

جدول ۱-۳۸۳

همراهی سندرم شوگرن با سایر
بیماری‌های خودایمن

آرتریت روماتوئید
لوپوس اریتماتوی سیستمیک
اسکلروderمی
بیماری مختلط یافت همبند
سیروز صفراوی اولیه
واسکولیت
هیپانیت فعال مزمن

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC)، مولکول‌های هم‌تحریکی^۵، و اتوآنتی‌ژن‌های درون‌سلولی را به خطا بر روی غشاهای سلولی ظاهر می‌سازند، و بدین ترتیب قادر می‌شوند سیگنال‌های ضروری برای فعال‌سازی لنفوسیت را تأمین کنند؛ (۲) به گونه‌ای نامتناسب (غیرمقتضی) سیتوکین‌های التهاب‌زا و کموکین‌های جاذب لنفوسیت تولید می‌کنند؛ مواد اخیر برای تداوم ضایعه خودایمن و پیشروی به سوی روند پیچیده‌تر تشکیل مرکز زایای نابجا (که در یک‌پنجم بیماران روی می‌دهد)، ضروری هستند؛ و (۳) گیرنده‌های کارکردی^۶ ایمنی ذاتی، به ویژه گیرنده‌های شبه حرف T (TLR) شماره ۳، ۷ و ۹ را ظاهر می‌سازند، که ممکن است مسئول تداوم واکنش خودایمن باشند.

سلول‌های B و T ارتشاح‌یابنده هر دو تمایل به مقاومت در برابر آپوپتوز دارند. میزان فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) در بیماران مبتلا به سندرم شوگرن بالا می‌رود (به‌ویژه نزد آنانی که هیپرگاماگلوبینمی دارند)، و این امر احتمالاً مسئول اثر ضد آپوپتوزی مذکور است. به نظر می‌رسد که سلول‌های اپی‌تلیال غده‌ای نقش فعالی در تولید BAFF دارند؛ ماده‌ای اخیر می‌تواند پس از تحریک [سلول‌های فوق] توسط انترفرون نوع I و نیز توسط RNA دورشته‌ای ویروسی یا ساختگی ظهور و تشریح یابد. به نظر می‌رسد که عاملی به راه اندازنده روند فعال‌شدگی اپی‌تلیال یک عفونت آنتروویروسی پایدار (احتمالاً توسط سویه‌های ویروس کوکساکسی) باشد. نشانه‌های (مهرهای) انترفرون نوع I و II در به ترتیب سلول‌های اپی‌تلیال مجرای و سلول‌های T یافت شده‌اند؛ حضور آنها دلالت بر آن دارد که انترفرون‌ها از طریق تأثیر مستقیم و نیز روند تنظیم متقاطع^۷ در فرایند بیماری‌زا نقش دارند.

وجود نقصی در فعالیت کولی‌نرژیک با میانجی‌گری گیرنده M3، و نیز بازپخش پروتئین کانال آبی^۸ اکواپورین-۵ (که هر دو موجب سوءکارکرد سلول نورواپی‌تلیال و کاهش ترشحات غده می‌شوند)، مطرح شده‌اند.

آنالیز مولکولی ژن‌های HLA کلاس II نشان داده است که سندرم شوگرن، صرف‌نظر از خاستگاه قومی (نژاد) بیمار،

ایمونوگلوبولین‌های تک‌دومانی‌ای که قابلیت رسوب در سرما^۱ دارند (IgMκ) و دارای فعالیت فاکتور روماتوئید هستند.

سرم مبتلایان به سندرم شوگرن غالباً حاوی اتوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌هایی است که برای اندام‌های بدن اختصاصی نیستند^۲، مانند ایمونوگلوبولین‌ها (فاکتورهای روماتوئید) و آنتی‌ژن‌های هسته‌ای و سینوپلاسمی قابل استخراج (Ro/SS-A، La/SS-B). اتوآنتی‌ژن Ro/SS-A حاوی دو پلی‌پپتید (به ترتیب، ۵۲ و ۶۰ کیلو دالتونی) همراه با RNA های سینوپلاسمی است، در حالی که پروتئین ۴۸ کیلودالتونی La/SS-B به نسخه‌های RNA پلی‌مراز III متصل است. اتوآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های Ro/SS-A و La/SS-B معمولاً در زمان تشخیص بیماری مورد شناسایی قرار می‌گیرند و با شروع زودرس‌تر بیماری، طول بیشتر دوره بیماری، بزرگی غده بزاقی، و شدت بیشتر ارتشاح لنفوسیتی غدد بزاقی فرعی و کوچک همراه هستند.

سلول‌های اصلی ارتشاح‌یابنده در غدد برون‌ریز مبتلا لنفوسیت‌های B و T فعال‌شده هستند. سلول‌های T در ضایعات خفیف غلبه دارند، در حالی که در ضایعات شدیدتر غلبه با سلول‌های B است. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی نیز یافت می‌شوند. مشخص شده است که تعداد ماکروفاژهای واجد انترلوکین ۱۸ با بزرگی غده بناگوشی (پاروتید) و میزان پایین جزء C4 کمپلمان همبستگی دارد، که هر دوی اینها منادیان شوم پیدایش لنفوم هستند.

به نظر می‌رسد که سلول‌های اپی‌تلیال مجرای^۳ و آسینوسی^۴ نقش قابل توجهی در آغاز و استمرار آسیب خودایمن بازی می‌کنند. آنها (۱) مولکول‌های کلاس II

- | | |
|----------------------|--------------------------|
| 1- cryoprecipitable | 2- non-organ-specific |
| 3- ductal | 4- acinar |
| 5- co-stimulatory m. | 6- functional r. |
| 7- cross regulation | 8- water-channel protein |

میزان شیوع تظاهرات خارج غده‌ای در سندرم شوگرن اولیه

جدول ۲-۳۸۳

تظاهر بالینی	درصد	ملاحظات
آرتراالزی / آرتريت	۶۰	معمولاً غیرساینده، که منجر به آرتروپاتی جاکو (Jaccoud's a) می‌شود.
پدیده رینو	۳۷	در یک سوم بیماران، بیش از تظاهرات سیکا ایجاد می‌شود.
لنفادنوباتی	۱۴	لنفوم باید رد شود.
درگیری ریه	۱۴	بیماری راه‌های هوایی کوچک بانولوزی غالب است.
واسکولیت	۱۱	شایع‌ترین تظاهر بالینی یورپورای پوستی قابل لمس است.
درگیری کلیه	۹	بیماری بینابینی کلیه معمولاً بدون علامت است. گلوپروپروفیت با کربایدوگلوبولینمی همراه است.
درگیری کبد	۶	سیروز صفراوی اولیه مرحله I.
لنفوم	۶	لنفوم غده‌ای MALT* شایع‌ترین نوع است.
نوروباتی محیطی	۲	پلی‌نوروباتی، حسی یا حسی - حرکتی.
میوزیت	۱	علل تکثیر میوزیت و میوزیت حسم آنکلوژیونی گزارش شده‌اند.

* بافت لنفوئید متصل به مخاط: mucosa-associated lymphoid tissue

ولی در آنانی که مبتلا به سندرم ثانویه هستند، ناشایع است. آزمون‌های تشخیصی عبارت‌اند از سیالومتري^۲، سیالوگرافی، و سسینتی‌گرافی (scintigraphy)^۳. تکنیک‌های تصویربرداری جدیدتر، شامل اولتراسون، MRI و MR - سیالوگرافی غدد بزاقی اصلی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. بیوپسی از غده بزاقی فرعی لب می‌تواند ارتشاح لنفوسیتی کانونی را از نظر هیستوپاتولوژیک مسجل کند.

درگیری چشمی تظاهر اصلی دیگر سندرم شوگرن است. بیماران معمولاً از احساس وجود سنگ‌ریزه یا ریگ در زیر پلک‌ها شکایت دارند. سایر نشانه‌ها عبارت‌اند از سوزش، تجمع ترشحات به شکل لایه‌های (رشته‌های) ضخیم در کانتوس‌های داخلی، کاهش اشک، قرمزی، خارش، خستگی چشم، و افزایش حساسیت نسبت به نور. این نشانه‌ها، که تحت عنوان کراتوکونژنکتیویت سیکا^۴ مشخص می‌شوند، به تخریب اپی‌تلیوم ملتحمه چشمی و قرنیه نسبت داده می‌شوند. ارزیابی تشخیصی کراتوکونژنکتیویت سیکا شامل اندازه‌گیری جریان اشک از طریق آزمون شیرمر^۵ I و تعیین ترکیب آن، همراه با ارزیابی زمان تجزیه (انحلال) اشک یا محتوای لیزوزیم آن است. بررسی قرنیه و ملتحمه با استفاده از چراغ شکافدار^۶ پس از رنگ‌آمیزی رز بنگال^۷، زخم‌های

به‌شدت با آلل HLA-DQA1*0501 ارتباط دارد. بررسی‌های اخیر درباره ارتباطات ژنومی نشانگر افزایش شیوع پلی‌مورفیسم‌های تکنوکلوئیدی در ژن‌های IRF-5 و STAT-4 بوده‌اند، که در فعال‌سازی مسیر انترفرئون نوع I نقش دارند.

تظاهرات بالینی

اکثر مبتلایان به سندرم شوگرن دارای نشانه‌هایی هستند که مربوط به کاهش کارکرد غده اشکی و بزاقی می‌باشند. در بیشتر بیماران، سندرم اولیه سیری آهسته و خوش‌خیم دارد. تظاهرات اولیه می‌توانند خشکی مخاطی یا غیراختصاصی باشند، و از نشانه‌های اولیه تا پیدایش بیماری تمام‌عیار ۱۰-۸ سال طول می‌کشد.

نشانه دهانی اصلی سندرم شوگرن عبارت از خشکی دهان (xerostomia) است. این حالت به صورت دشواری در بلع غذای خشک، عدم توانایی در صحبت‌کردن به‌طور پیوسته، یک احساس سوزش، افزایش پوسیدگی‌های دندانی و وجود مشکلاتی در جاگذاری یک دست کامل دندان مصنوعی، توصیف می‌شود. در معاینه فیزیکی یک مخاط دهانی خشک، ادماتو و چسبنده یافت می‌شود. پاپی‌های نخی‌شکل^۱ در پشت زبان آتروفیه هستند، و بزاق حاصل از غدد بزاقی اصلی یا قابل رؤیت (قابل استخراج) نیست یا این‌که تیره و کدر است. بزرگی پاروتید یا سایر غدد بزاقی اصلی در دوسوم مبتلایان به سندرم شوگرن روی می‌دهد،

1- filiform p.

2- sialometry

۳- تولید تصاویر دوپلری مربوط به توزیع ماده رادیواکتیو در بافت‌ها، پس از تجویز این مواد به بدن - مترجم.

4- sicca k.

5- Schirmer I test

6- slit-lamp

7- rose bengal

جدول ۳-۳۸۳ تشخیص افتراقی نشانه‌های سیکا		
خشکی دهان (گزروستومی)	خشکی چشم	بزرگی دوطرفه غده بناگوشی
عفونت‌های ویروسی	التهاب	عفونت‌های ویروسی
داروها	سندرم استنوس - جانسون	اوربون
داروهای ویژه اختلالات روانی	پمفیگوئید	آنفلوآنزا
داروهای پاراسمپاتولیتیک	کونژکتیویت مزمن	ویروس ایشین - بار
داروهای ضد فشار خون بالا	بلفاریت مزمن	ویروس کوکزاکی A
روانزاد (پسیکوزنیک)	سندرم شوگرن	ویروس سیتومگال
پرتودهی	سمیت	HCV, HIV
دیابت قندی	سوختگی‌ها	سارکوئیدوز
ضربه	داروها	سندرم IgG4
سندرم شوگرن	اختلالات نورولوژیک	سندرم شوگرن
آمیلوئیدوز	اختلال کارکرد غده اشکی	اختلالات متابولیک
	اختلال کارکرد پلک	دیابت قندی
	متفرقه	هیپرلیپوپروتئینمی‌ها
	ضربه	پانکراتیت مزمن
	هیپرویتامینوز A	سپروز کبدی
	ناهنجاری روند پلک‌زدن	اختلالات عدد درون ریز (آندوکراین)
	بی‌حسی قرنیه	اکرومگالی
	تشکیل جوشگاه در پلک	کاهش کارکرد غدد جنسی
	نامنظمی ایی نلبال	

جدول ۴-۳۸۳ تشخیص افتراقی سندرم شوگرن		
عفونت HIV و سندرم سیکا	سندرم شوگرن	سارکوئیدوز
عمدتاً در مردان جوان	عمدتاً در زنان میانسال	فقدان هرگونه برتری سنی یا جنسی
نبود اتوانتی‌بادی‌های ضد A-SS-A و/یا	وجود اتوانتی‌بادی‌ها	نبود اتوانتی‌بادی‌های ضد A-SS-A و/یا
La/SS-B		La/SS-B
ارتشاحات لنفوئید غدد بزاقی توسط	ارتشاحات لنفوئید غدد بزاقی توسط	گرانولوم در غدد بزاقی
لنفوسیت‌های CD8+	لنفوسیت‌های CD4+	
همراهی با HLA-DR5	همراهی با HLA-DR3 و DR52	ناشناخته
آزمون‌های مثبت سرولوژیک برای HIV	آزمون‌های منفی سرولوژیک برای HIV	آزمون‌های منفی سرولوژیک برای HIV

نقطه‌ای^۱ قرنیه و فیلامان‌های اتصال یافته‌ای تلیوم قرنیه را نشان می‌دهد.
 درگیری سایر غدد برون ریز با شیوع کمتری روی می‌دهد و شامل کاهش ترشحات غدد موکوسی بخش‌های فوقانی و تحتانی درخت تنفسی (که منجر به خشکی بینی، گلو و نای [xerotrachea] می‌شود)، و نیز کاهش ترشح غدد برون ریز مجرای گوارش (که منجر به آتروفی مخاط مری، گاستریت

آتروفیک، و پانکراتیت تحت‌بالینی می‌شود)، است. دیس‌پارونی^۲ (به علت خشکی اندام‌های تناسلی خارجی) و خشکی پوست نیز ممکن است روی دهند.
 تظاهرات خارج‌غده‌ای (سیستمیک) در یک‌سوم

1- punctate

2- dyspareunia: درد هنگام آمیزش (آمیزش دردناک)

جدول ۵-۳۸۳ معیارهای تجدیدنظرشده طبقه‌بندی بین‌المللی برای سندرم شوگر^{۱،۲،۳}

I. نشانه‌های چشمی: یک پاسخ مثبت به دستکم یکی از سه بررسی اعتبار یافته.
(۱) آیا شما خشکی چشم روزانه، با برجا و مزاحم برای مدت بیش از ۳ ماه داشته‌اید؟
(۲) آیا شما یک احساس راجعه از وجود سنگریزه یا ریگ در چشم دارید؟
(۳) آیا شما از اشک مصنوعی بیش از سه بار در روز استفاده می‌کنید؟
II. نشانه‌های دهانی: یک پاسخ مثبت به دستکم یکی از سه بررسی اعتبار یافته.
(۱) آیا شما یک احساس روزانه خشکی دهان برای مدت بیش از ۳ ماه داشته‌اید؟
(۲) آیا شما در دوران بزرگسالی تورم راجعه یا با برجای غدد بزاقی داشته‌اید؟
(۳) آیا شما به فراوانی مایعات برای کمک به بلع غذاهای خشک می‌نوشید؟
III. علائم چشمی: شواهد عینی درگیری چشم که به صورت نتیجه مثبت دستکم یکی از دو آزمون زیر تعریف می‌شود:
(۱) آزمون شیرمر ^۴ که بدون بیحسی انجام شود ($\geq 5\text{mm}$ در ۵ دقیقه)
(۲) امتیاز آزمون رز بنگال یا سایر امتیازهای مربوط به خشکی چشم (≤ 4 برحسب نظام امتیازدهی van Bijsterveld)
IV. هیستوپاتولوژی: سیالوآدنیت لنفونسی کانونی در غدد بزاقی فرعی، با امتیاز نمرکری (focus score) ≤ 1 .
V. درگیری غده بزاقی: شواهد عینی درگیری غده بزاقی که به صورت نتیجه مثبت دستکم یکی از آزمون‌های تشخیصی زیر تعریف می‌شود:
(۱) کل جریان تحریک‌شده بزاق ($\geq 1.5\text{mL}$ در ۱۵ دقیقه)
(۲) سیالوگرافی غده بناگوشی
(۳) سینتی‌گرافی غده بزاقی
VI. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های Ro/SS-A یا La/SS-B یا هر دو در سرم.

- ۱- معیارهای ردکننده: پرتودرمانی قبلی در ناحیه سر و گردن، عفونت هپاتیت C، AIDS، لنفوم از پیش موجود، سارکومیدوز، بیماری پیوند علیه میزبان، استفاده از داروهای آنتی‌کولی‌نریک.
- ۲- سندرم شوگر اولیه: هر گروه چهارتایی از شش مورد زیر، مادامی که مورد IV (هیستوپاتولوژی) یا VI (سرولوژی) مثبت است؛ یا هر گروه سه‌تایی از چهار مورد معیارهای عینی (موارد I، II، III، IV، VI).
- ۳- در بیماران دارای یک بیماری بالقوه مرتبط (مانند یک بیماری دیگر به خوبی توصیف شده بافت همبند)، وجود مورد I یا مورد II به اضافه هر گروه دوتایی از میان موارد III، IV و V را می‌توان شاخص سندرم شوگر ثانویه در نظر گرفت.

مبتلایان به سندرم شوگر دیده می‌شوند (جدول ۲-۳۸۳)، ولی در مبتلایان به سندرم شوگر همراه با آرتریت روماتوئید بسیار نادرند. بیماران مبتلا به سندرم شوگر اولیه اغلب از خستگی‌پذیری زودرس، تب خفیف، پدیده رینو، دردهای عضلانی، و دردهای مفصلی شکایت دارند. بیشتر مبتلایان به سندرم شوگر اولیه حداقل یک دوره از آرتریت غیرساینده^۱ را در خلال سیر بیماری خویش تجربه می‌کنند. تظاهرات درگیری ریوی غالباً از نظر بافت‌شناختی (هیستولوژیک) بارز و مشخص هستند، ولی به ندرت از نظر بالینی اهمیت دارند. سرفه خشک تظاهر اصلی است که به بیماری راه‌های هوایی کوچک نسبت داده می‌شود. درگیری کلیوی شامل نفریت بینایی است، که از نظر بالینی به‌صورت کاهش وزن مخصوص ادرار^۲ و اختلال کارکرد توپول‌های کلیوی با یا بدون اسیدوز تظاهر می‌یابد. اسیدوز درمان‌نشده می‌تواند منجر به نفروکلکسینوز شود. گلوومرولونفریت یک یافته نادر است که در بیماران با کرایوگلوبولینمی مختلط یا لوپوس اریتماتوی سیستمیک که با سندرم شوگر همپوشانی داشته باشد، روی می‌دهد. واسکولیت عروق کوچک یا با اندازه متوسط را مبتلا می‌کند. شایع‌ترین تظاهرات بالینی عبارت‌اند از: پورپورا، کهیر راجعه، زخم‌های پوستی، گلوومرولونفریت، و منونوریت مولتیپلکس. اتوانتی‌بادی‌های مختلف ممکن است نوع تظاهر بالینی بیماری را مشخص کنند. بیماران دارای اتوانتی‌بادی ضد ساتنروم با تابلوی بالینی مشابه از آن اسکلروderمی محدود رجوع می‌کنند (فصل ۳۸۲). آنتی‌بادی‌های ضد میتوکندری ممکن است دلالت بر درگیری کبد به شکل سیروز صفراوی اولیه داشته باشند (فصل ۳۶۹). اتوانتی‌بادی‌های ضد ۲۱-هیدروکسیلاز اخیراً در تقریباً ۲۰٪ بیماران توصیف شده‌اند؛ وجود آنها با پاسخ آهسته و ضعیف آدرنال همراه است. درگیری دستگاه عصبی مرکزی به ندرت یافت می‌شود. تعداد اندکی از موارد میلیت همراه با آنتی‌بادی ضد آکوپورین ۴ شرح داده شده‌اند.

لنفوم یک تظاهر به خوبی شناخته شده سندرم شوگر است که معمولاً در اواخر سیر بیماری خود را نشان می‌دهد. بزرگی مداوم و پابرجای غده بناگوشی (پاروتید)، پورپورا، لکوپنی، کرایوگلوبولینمی، کاهش سطح جزء C4 کمپلمان، و وجود مراکز زایای نابجا در نمونه‌های بیوپسی غدد بزاقی فرعی تظاهراتی هستند که پیدایش لنفوم را مطرح می‌کنند.

سندرم شوگرن

درمان

هدف از درمان سندرم شوگرن عبارت است از رفع نشانه‌ها و محدود کردن اثرات موضعی صدمه‌زنده کراتوکونژنکتیویت سیکا و گزروستومی مزمن، از طریق تحریک ترشحات یا استفاده از مواد جایگزین که کمبود را جبران می‌کنند (شکل ۱-۳۸۳).

به منظور برطرف کردن کمبود اشک، محلول‌های چشمی مختلفی به آسانی در دسترس هستند (پلی‌وینیل الکل؛ هیدروکسی پروپیل متیل سلولز؛ متیل سلولز ۰/۵٪؛ Hypo tears). اگر زخم قرنیه وجود داشته باشد، بستن و پوشاندن چشم و پمادهای اسید بوریک توصیه می‌شوند. از مصرف داروهای خاصی که ممکن است باعث کاهش ترشح غدد اشکی و بزاقی شوند (مانند دیورتیک‌ها، داروهای ضد فشار خون بالا، داروهای آنتی‌کولینرژیک، و ضد افسردگی‌ها)، باید خودداری شود.

بهترین راه مقابله با خشکی دهان مصرف آب است. از ژل‌های اسید پروپیونیک می‌توان برای درمان خشکی واژن استفاده کرد. برای تحریک ترشحات، به نظر می‌رسد که پیلوکارپین (۵mg، سه بار در روز) یا سیویملین^۳ (۳۰mg، سه بار در روز) که به صورت خوراکی تجویز شوند، نشانه‌های سیکا را بهبود می‌بخشند، و هر دو دارو به خوبی توسط بیمار تحمل می‌شوند. هیدروکسی کلروکین (۲۰۰mg) برای دردهای مفصلی و آرتریت خفیف سودمند است.

بیماران مبتلا به اسیدوز لوله‌ای کلیوی باید بیکربنات سدیم از طریق خوراکی دریافت کنند (۰/۵-۲mmol/kg) در چهار دوز منقسم). مصرف گلوکوکورتیکوئیدها (۱mg/kg در روز) و/یا داروهای سرکوبگر ایمنی (برای نمونه، سیکلوفسفامید) فقط برای درمان واسکولیت سیستمیک الزام دارد. داروهای ضد فاکتور نکروز تومور بی‌تأثیر هستند. به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد CD20 در مبتلایان به بیماری سیستمیک، به‌ویژه مبتلایان به واسکولیت، آرتریت، و خستگی‌پذیری، مؤثر باشد. درمان با داروهای ضد CD20 همراه با یک رژیم کلاسیک CHOP (سیکلوفسفامید، آدریامایسین [هیدروکسی‌دانوروبیسیسین]، وین‌کریستین [آنکووین] و پردنیزون) موجب افزایش میزان بقا در مبتلایان به لنفوم پیشرفته می‌شود.

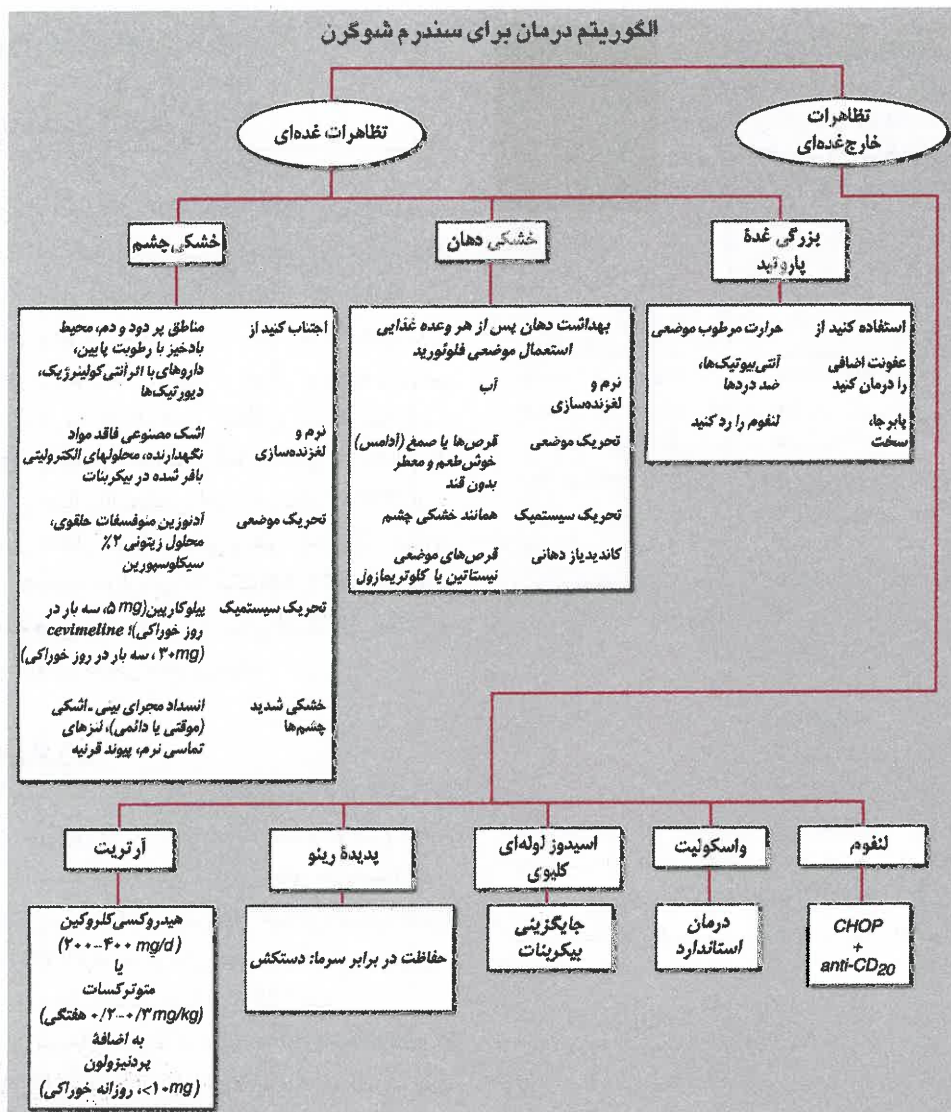
جالب توجه آن که عوامل خطر ساز یکسانی موجب ایجاد گلوومولونفریت و لنفوم می‌شوند، و همین عوامل هستند که با افزایش خطر مرگ‌ومیر همراهند. بیشتر لنفوم‌ها خارج از گره‌های لنفی قرار دارند (extranodal)، از نوع سلول B منطقه حاشیه‌ای^۱ هستند، از درجه^۲ پایینی برخوردارند، و معمولاً به‌طور اتفاقی هنگام بررسی بیوپسی لب تشخیص داده می‌شوند. گره‌های لنفی مبتلا معمولاً محیطی هستند. میزان بقا در بیماران واجد نشانه‌های B، توده گره لنفی با قطر بیش از ۷cm، و درجه هیستولوژیک بالا یا متوسط کاهش می‌یابد.

آزمون‌های آزمایشگاهی روزمره در سندرم شوگرن نشانگر کم‌خونی خفیف نرموکروم و نرموسیتی هستند. افزایش ESR در تقریباً ۷۰٪ بیماران یافت می‌شود.

تشخیص و تشخیص افتراقی

تشخیص سندرم شوگرن اولیه در موارد زیر مطرح می‌شود:

- (۱) بیمار با خشکی چشم و/یا دهان رجوع کند، (۲) آزمون‌های چشمی نشانگر کراتوکونژنکتیویت سیکا باشند، (۳) بررسی دهان نشانگر تظاهرات کلاسیک سندرم باشد، و/یا (۴) سرم بیمار با اتوانتی‌ژن‌های Ro/SS-A و/یا La/SS-B واکنش نشان دهد. هنگامی که تشخیص غیرقطعی است یا جهت رد سایر اختلالاتی که می‌توانند موجب خشکی دهان یا چشم یا بزرگی غده بناگوشی شوند، بیوپسی لب مورد نیاز است (جدول ۳-۳۸۳ و ۴-۳۸۳). معیارهای تشخیصی معتبر و پذیرفته‌شده توسط یک گروه مطالعاتی اروپایی تعیین شده‌اند و هم‌اکنون توسط یک گروه مطالعاتی اروپایی - آمریکایی اصلاح بیشتری یافته‌اند (جدول ۵-۳۸۳). عفونت با ویروس هپاتیت C باید رد شود زیرا، غیر از آزمون‌های سرولوژیک، بقیه تابلوی بالینی - آسیب‌شناختی این بیماری تقریباً با سندرم شوگرن یکسان است. بزرگ‌شدن غدد بزاقی اصلی، به‌ویژه در بیماران فاقد واکنش سرولوژیک، باید شک به سندرم مرتبط با IgG4 را برانگیزد؛ این سندرم می‌تواند به صورت پانکراتیت مزمن، نفریت بینابینی، فیبروز خلف‌صفافی، و آئوریت نیز بروز کند.



شکل ۳۸۳-۱ الگوریتم ویژه درمان سندرم شوگرن.

دارای برخی تظاهرات بالینی خاص و ارتباطات ژنتیکی مشترک هستند. این اختلالات شامل موارد زیر هستند: اسپوندیلیت آنکیلوزان (AS)، آرتریت واکنشی، آرتریت و اسپوندیلیت پسوریازیدی، آرتریت و اسپوندیلیت آنتروپاتیک، اسپوندیلوآرتریت (SpA) با شروع در دوران جوانی، و SpA تمایز نیافته. شباهت‌های موجود در تظاهرات بالینی و استعداد ژنتیکی دلالت بر آن دارند که این اختلالات مکانیسم‌های

اسپوندیلوآرتریت‌ها
۳۸۴

Joel D. Taurog, John D. Carter

اسپوندیلوآرتریت‌ها گروهی از اختلالات همپوشان هستند که

بیماری‌زای مشترکی دارند.

اسپوندیلیت آنکیلوزان

اسپوندیلیت آنکیلوزان (AS) یک اختلال التهابی با علت ناشناخته است که عمدتاً اسکلت محوری بدن را مبتلا می‌کند؛ مفاصل محیطی و ساختمان‌های خارج مفصلی نیز به فراوانی درگیر می‌شوند. بیماری معمولاً در دهه‌های دوم و سوم آغاز می‌شود؛ میزان شیوع در مردان نسبت به زنان بین دو به یک تا سه به یک است. اصطلاح اسپوندیلوآرتрит محوری^۱، براساس معیارهایی که در سال ۲۰۰۹ فرموله شدند در حال رایج‌شدن است (جدول ۱-۳۸۴). این طبقه‌بندی شامل هم AS قطعی و هم مراحل اولیه بیماری می‌شود که هنوز معیارهای کلاسیک AS را کسب نکرده‌اند، ولی هم‌چنین احتمالاً شامل سایر اختلالاتی است که تاریخیچه (سیر) طبیعی متفاوتی دارند.

اپیدمیولوژی

اسپوندیلیت آنکیلوزان دارای همبستگی قابل توجهی با آنتی‌ژن سازگاری بافتی HLA-B27 است و در تمام جهان تقریباً به نسبت شیوع این آنتی‌ژن روی می‌دهد (فصل ۳۷۳e). در سفیدپوستان آمریکای شمالی، میزان شیوع HLA-B27 ۷٪ است، در حالی که این میزان در مبتلایان به AS، صرف نظر از شدت بیماری، ۹۰٪ است. در بررسی‌های مربوط به جمعیت، ۶-۱۰٪ بزرگسالانی که HLA-B27 را به ارث برده‌اند مبتلا به AS هستند، در حالی که در بستگان درجه اول بزرگسال B27+ مبتلایان به AS میزان شیوع ۳۰-۱۰٪ است. میزان تطابق و توافق^۲ در دو قلوهای یکسان تقریباً ۶۵٪ است. استعداد نسبت به AS تقریباً به طور کامل توسط عوامل ژنتیکی تعیین می‌شود، و در این میان B27 کمتر از یک‌دوم جزء ژنتیکی را تشکیل می‌دهد. آنالیز ژنوم محوری پلی مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP)^۴، بیش از ۳۰ آلل استعدادزای دیگر را نشان داده است.

آسیب شناسی

ساکروایلئیت غالباً زودرس‌ترین تظاهر AS است. دانش ما

معیارهای ASAS برای طبقه‌بندی اسپوندیلوآرتريت محوری (قابل اعمال در بیمارانی که کمردردشان ≤ 3 ماه طول کشیده است و هنگام بروز بیماری کمتر از ۴۵ سال سن دارند)^۱

جدول ۱-۳۸۴

ساکروایلئیت در تصویربرداری به اضافه ۱ تظاهر SpA	یا HLA-B27 به اضافه ۲ تظاهر دیگر SpA
ساکروایلئیت در تصویربرداری	تظاهرات SpA
● التهاب فعال (حاد) در MRI	● کمردرد التهابی ^۴
● به شدت نشانگر ساکروایلئیت مرتبط با SpA است ^۲ و/یا	● آرتريت ^۵
● ساکروایلئیت قطعی در رادیوگرافی برجست	● آنتزیت (یاسنه با) ^۶
● معیارهای تعدیل‌شده نیویورک ^۳	● یوویت قدامی ^۷
	● داکتیلیت ^۵
	● پسوریازیس ^۵
	● بیماری کرون با کولیت اولسراتیو (زخمگین) ^۵
	● پاسخ مطلوب به NSAID ^۸
	● سابقه خانوادگی SpA ^۹
	● HLA-B27
	● افزایش CRP ^{۱۰}

- ۱- حساسیت ۸۳٪، ویژگی (اختصاصی بودن) ۸۲٪. شاخه تصویربرداری (ساکروایلئیت) به تنهایی دارای حساسیت ۶۶٪ و ویژگی ۹۷٪ است.
 - ۲- ایدم مغز استخوان و/یا آستیت در تصویر STIR یا تصویر T1 تغیرت شده با گادولینیوم.
 - ۳- درجه دوطرفه ≤ 2 یا درجه یکطرفه ≥ 3 .
 - ۴- برای معیارهای مربوط به متن رجوع کنید.
 - ۵- در گذشته یا حال، تشخیص داده شده توسط پزشک.
 - ۶- درد یا حساسیت قبلی یا فعلی در معاینه در محل اتصال تاندون آشیل یا فاسیای پلاتار به کالکاتوس.
 - ۷- در گذشته یا حال، تأیید شده توسط چشم پزشک.
 - ۸- بهبود قابل ملاحظه کمردرد ۴۸-۲۴ ساعت پس از یک دوز کامل NSAID.
 - ۹- ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان (AS)، پسوریازیس، یوویت، آرتريت واکنشی (ReA)، یا بیماری التهابی روده (IBD) در بستگان درجه یک یا دو.
 - ۱۰- پس از رد سایر علل افزایش CRP.
- اختصارات: ASAS، ارزیابی انجمن بین‌المللی اسپوندیلوآرتريت؛ CRP، پروتئین واکنشی C؛ MRI، تصویربرداری از طریق رزونانس مغناطیسی؛ NSAID، داروی ضد التهابی غیراستروئیدی؛ SpA، اسپوندیلوآرتريت.

1- ankylosing spondylitis 2- axial s.
3- concordance rate: نرخ همسازی
4- single-nucleotide polymorphism

ملاحظه دیده می‌شود، که در خلال آرتروسکوپی نیز به صورت درشت‌ترگ‌های (ماکروواسکولاریته) پیچ‌خورده قابل مشاهده است. هیپرپلازی لایه پوششی، ارتشاح لنفوئید و تشکیل بانوس نیز مشاهده می‌شوند. ساییدگی‌های غضروفی مرکزی ناشی از تکثیر (پرولیفراسیون) بافت گرانولاسیون زیر غضروفی شایع هستند. این نکته باید مورد تأکید قرار گیرد که ویژگی‌های آرتریت محیطی در AS و سایر اشکال SpA مشابه هستند و با ویژگی‌های آرتریت روماتوئید تفاوت دارند. آنتزیت متشکل از غضروف فیبری (منطقه اتصال یک تاندون، لیگامان، یا کپسول مفصل به استخوان)، یک ضایعه مشخصه در AS و سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها - در مناطق محوری و محیطی بدن هر دو - است. آنتزیت با اِدم بارز مغز استخوان مجاور همراه است و غالباً با ضایعاتی فرسایشی (ساینده) مشخص می‌شود که در نهایت متحمل روند استخوانی شدن می‌شوند.

التهاب تحت‌بالبینی روده در کولون یا بخش دیستال ایلئوم در اکثر بیماران مبتلا به SpA یافت شده است. بافت‌شناسی مربوطه در ادامه بحث تحت عنوان «آرتریت آنتروپاتیک» شرح داده می‌شود.

بیماری‌زایی

بیماری‌زایی AS با میانجی‌گری واکنش‌های ایمنی است، ولی شواهد مستقیم اندکی از روند خودایمنی مختص آنتی‌ژن وجود دارند، و شواهدی نیز وجود دارند که مؤید نقش بیشتر یک روند خودالتهابی در بیماری‌زایی هستند. درباره محل اولیه و اصلی آغاز بیماری هنوز تردید وجود دارد. پاسخ قابل‌ملاحظه بیماری به وقفه فاکتور نکروز تومور α (TNF- α) از طریق درمان دلالت بر آن دارد که این سیتوکین نقشی اساسی در ایمونوپاتوژنز AS بازی می‌کند. سایر ژن‌هایی که با مسیرهای TNF مرتبط هستند، با AS همراهند و شامل *TNFRSF1A*، *LTBR* و *TBKBPI* هستند. شواهد جدیدتر قویاً نشان‌دهنده مسیر سیتوکینی

درباره آسیب‌شناسی AS از مطالعه بر روی نمونه‌های بیوپسی و اتوپسی هر دو حاصل می‌شود که طیفی از طول دوره بیماری را پوشش می‌دهد. سینوویت و مغز استخوان میگزوئید زودرس‌ترین تغییرات هستند، و به دنبال آنها بانوس و بافت گرانولاسیون زیر غضروفی پدید می‌آیند. اِدم مغز استخوان، آنتزیت^۱، و تمایز کندروئید نیز یافت می‌شوند. ماکروفاژها، سلول‌های T، سلول‌های پلاسمایی و استئوکلاست‌ها غلبه دارند. سرانجام، بازسازی غضروف فیبری و سپس روند استخوانی شدن به تدریج جایگزین حاشیه‌های ساییده مفصل می‌شوند. مفصل ممکن است به‌طور کامل محو و مسدود شود.

در ستون مهره‌ای، نمونه‌های مطالعه‌شده یا از طریق برداشت جراحی در بیماری پیشرفته یا از طریق اتوپسی تهیه شده‌اند. بافت گرانولاسیون التهابی در بافت همبند پیرامهرای^۲ در محل اتصال حلقه فیبری^۳ و استخوان مهره، و در برخی از موارد در تمام طول حلقه خارجی، وجود دارد. رشته‌های حلقوی خارجی خورده شده و نهایتاً با استخوان جایگزین گشته و آغاز یک سندسوفیت^۴ را تشکیل می‌دهند، که سپس از طریق روند استخوانی شدن داخل غضروفی^۵ مداوم رشد و در نهایت اجسام مهره‌ای مجاور را با ایجاد پل به هم متصل می‌کند. پیشروی صعودی این روند منجر به ایجاد «مهره خیزرانی»^۶ می‌شود. سایر ضایعات در ستون مهره‌ای عبارت‌اند از استئوپوروز منتشر (از دست رفتن استخوان ترایکولار با وجود پیوستگی استخوان ضریع)، ساییدگی اجسام مهره‌ای در حاشیه دیسک، «مربعی شدن» یا «بشکه‌ای شدن» مهره‌ها، و التهاب و تخریب مرز میان دیسک و استخوان. آرتریت التهابی مفاصل آپوفیزیال (فایست) شایع است (همراه با سینوویت، التهاب در محل اتصال کپسول مفصلی به استخوان، و تشکیل بافت گرانولاسیون در مغز استخوان در ناحیه زیر غضروف). غالباً به دنبال ساییدگی غضروف مفصلی توسط بانوس آنکیلوز استخوانی ایجاد می‌شود. این فرآیند ممکن است پیش از تشکیل سندسوفیت‌ها، که دیسک‌های مجاور را به هم متصل می‌کنند، روی دهد. چگالی^۷ ماده معدنی استخوان در مهره‌ها و بخش پروگزیمال استخوان ران در مراحل اولیه سیر بیماری کاهش می‌یابد.

در سینوویت محیطی در AS واسکولاریته^۸ قابل

1- enthesitis: التهاب محل چسبیدن عضله یا رباط به استخوان

2- paravertebral: پیرامون مهره‌ای

3- annulus fibrosus

4- syndesmophyte

5- enchondral ossification

6- bamboo spine

7- density

سیترولینه و کمپلکس‌های پپتید gp39 غضروف - MHC وجود ندارند. با این حال، پروتئین‌های سیترولینه را می‌توان در جریان خون مشاهده کرد.

هیچ رویداد خاص یا عامل خارجی (برون‌زاد) که باعث به‌راه‌افتادن مرحله آغازین بیماری شود، مشخص نشده است، اگرچه وجود تظاهرات این بیماری که در تداخل با تظاهرات آرتریت واکنشی و IBD هستند و دخالت مسیر IL-23/IL-17، دلالت بر آن دارند که باکتری‌های روده‌ای ممکن است نقشی در این مورد داشته باشند، و صدمات ریز حاصل از فشار مکانیکی در مناطق آنتزی نیز دخیل دانسته شده‌اند.

به خوبی مسجل شده است که HLA-B27 نقش مستقیمی در بیماری‌زایی AS دارد، اما نقش دقیق آن در سطح مولکولی همچنان ناشناخته است. موش‌های صحرایی‌ای که جهش ژن B27 نزد آنان وجود دارد مبتلا به اسپوندیلیت و آرتریت می‌شوند، و این روند متأثر از عدم وجود CD8 نیست. بدین ترتیب، به نظر می‌رسد که روند کلاسیک ارائه آنتی‌ژن پپتیدی به سلول‌های T CD8+ احتمالاً مکانیسم اصلی و اولیه بیماری نیست. با این حال، همراهی AS با ERAP1 (که موجودی پپتید MHC کلاس I را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد)، فقط در بیماران B27+ یافت می‌شود، و این نکته دلالت بر آن دارد که (با وجود آنچه گفته شد) اتصال پپتید به B27 اهمیت دارد. جفت آل‌های ERAP1 که در بیماران مبتلا به AS یافت می‌شوند، در مقایسه با افراد شاهد سالم، فعالیت پپتیداز کمتری نشان می‌دهند. زنجیره سنگین B27 تمایل نامعمولی به بدیج‌خوردگی^۱ دارد (روندی که می‌تواند التهاب‌زا باشد). بررسی‌های ژنتیکی و کارکردی در انسان دلالت بر آن داشته‌اند که سلول‌های کشنده فطری (NK)، احتمالاً از طریق برهم‌کنش با هومویدمرهای زنجیره سنگین B27، در ایجاد AS نقش دارند. کارکرد معیوب سلول‌های دندرتی یک ویژگی موش‌های صحرایی B27+ مستعد SpA است؛ در سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن این موش‌ها (همانند مبتلایان به AS) یک مهر^۲ روند ظهور ژن "آنترفرون معکوس"

انترلوکین IL-23/IL-17 در بیماری‌زایی AS هستند. دست‌کم ۵ ژن در این مسیر با AS ارتباط نشان می‌دهند، که شامل *CARD9*، *IL12B*، *PTER4*، *IL23R*، و *TYK2* هستند. همه این ژن‌ها همچنین با بیماری التهابی روده (IBD)، و سه مورد از آنها با پسوریازیس ارتباط دارند. سطح سرمی IL-23 و IL-17 در بیماران مبتلا به AS بالا می‌رود. موش‌هایی که سطوح بالایی از IL-23 را ظاهر می‌سازند، ارتشاح خودبه‌خود سلول‌های CD3+CD4-CD8- حاوی گیرنده‌های IL-23 و تولیدکننده IL-22 و IL-17 را در آنتزها نشان می‌دهند. یافته مذکور بیانگر این احتمال است که سلول‌های ایمنی ذاتی مختص منطقه^۱ ممکن است نقشی حیاتی در ویژگی (اختصاصی بودن) آناتومیک ضایعات ایفا کنند. به نظر می‌رسد که ماست‌سل‌ها و، با شدت کمتر، نوتروفیل‌ها سلول‌های اصلی مولد IL-17 در آرتریت محیطی باشند، در حالی که نوتروفیل‌های مولد IL-17 در مفاصل آپوفیزیال بارز و مشخص هستند. سطوح بالایی از سلول‌های T γδ که گیرنده‌های IL-23 را ظاهر می‌سازند و IL-17 تولید می‌کنند، در بیماران مبتلا به AS یافت شده‌اند. سایر ژن‌های مرتبط، سیتوکین‌ها یا گیرنده‌های سیتوکینی دیگر (*IL27*، *IL7R*، *IL1R2*، *IL1R1*، *IL6R*)، فاکتورهای نسخه‌برداری دخیل در روند تمایز سلول‌های ایمنی (*NKX2-3*، *BACH2*، *EOMES*، *RUNX3*)، *TBX21*، یا سایر مولکول‌های دخیل در روند فعال‌سازی یا تنظیم پاسخ‌های التهابی یا ایمنی (*ZMIZ1*، *FCGR2A*)، *ICOSLG*، *NOS2*) را کد می‌کنند.

مفصل ساکروایلیاک ملتهب توسط سلول‌های T CD4+ و CD8+ و ماکروفاژها ارتشاح می‌یابد و دارای سطوح بالایی از TNF-α (به ویژه در اوایل سیر بیماری) است. در ضایعات پیشرفته‌تر مقدار فراوانی TGF-β^۲ یافت شده است. سینوویت محیطی در AS و سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها با نوتروفیل‌ها، ماکروفاژهای ظاهرکننده CD68 و CD163، سلول‌های T CD4+ و CD8+، سلول‌های B مشخص می‌شود. حضور ICAM-1، VCAM-1، متالوپروتئیناز شماره ۳ ماتریکس (MMP-3)، و پروتئین‌های شماره ۸ و ۱۴ وابسته به میلوئید (MRP-8) و (MRP-14) کاملاً بارز و مشخص است. برخلاف سینوویوم در آرتریت روماتوئید (RA)، در اینجا پروتئین‌های

1- site-specific: مربوط به یک منطقه خاص

2- transforming growth factor β: فاکتور رشد ترانسفورمان بتا

3- misfolding

4- signature

مداوم و دوطرفه می‌شود. تشدید شبانه درد بیمار را وادار به برخاستن از خواب و بی‌قراری (حرکت به این سو و آن سو) می‌کند.

در برخی از بیماران ممکن است حساسیت استخوان نسبت به لمس (که احتمالاً نشانگر آنتزیت یا اُستیت است) درد یا خشکی کمر را همراهی کند، در حالی که در بقیه ممکن است شکایت غالب و عمده بیمار باشد. محل‌های شایع حساسیت استخوان عبارت‌اند از پیوستگاه دنده‌ها و جناغ^۲، زوائد خاری مهره‌ها، ستیغ‌های خاصره‌ای^۳، تروکانترهای بزرگ، توپ‌روزیته‌های ایسکیال^۴، دکمه‌های تی‌بیا^۵، و پاشنه‌های پا. آرتريت مفاصل هیپ و شانه (مفاصل «ریشه»^۶) بخشی از بیماری [اسکلت] محوری بدن محسوب می‌شود. آرتريت هیپ در ۳۰-۲۵٪ بیماران روی می‌دهد. آرتريت شانه از شیوع بسیار کمتری برخوردار است. آرتريت شدید منفرد هیپ یا درد استخوان سینه ممکن است شکایت فعلی بیمار باشد، و بیماری علامت‌دار هیپ می‌تواند تابلوی بالینی اصلی و غالب بیماری باشد. آرتريت مفاصل محیطی غیر از مفاصل هیپ و شانه، که معمولاً نامتقارن است، نزد تا ۳۰٪ بیماران ایجاد می‌شود. درد و خشکی گردن بر اثر درگیری مهره‌های گردنی معمولاً تظاهرات نسبتاً دیررس بیماری می‌باشند، اما گاه نشانه‌های غالب هستند. تعداد اندکی از بیماران، به‌ویژه در گروه سنی بالا، با نشانه‌های عمدتاً سرشتی رجوع می‌کنند.

در کشورهای در حال توسعه آغاز AS اغلب در دوره جوانی است. آرتريت محیطی و آنتزیت معمولاً نشانه‌های غالب بیماری هستند، و در اواخر دوره بلوغ نشانه‌های مربوط به درگیری محور بدن جایگزین آنها می‌شوند.

در ابتدا، یافته‌های فیزیکی منعکس‌کننده روند التهابی هستند. اختصاصی‌ترین یافته‌ها مشتمل بر فقدان تحرک مهره‌ها (با محدودیت حرکات فلکسیون قدامی، فلکسیون جانبی^۷ و اکستansیون مهره‌های کمری) و محدودیت بازشدگی^۸ قفسه سینه می‌باشند. محدودیت حرکت معمولاً با شدت آنکیلوز استخوانی تناسب ندارد، و تصور می‌شود که احتمالاً نشانگر وجود اسپاسم ثانوی به درد و التهاب است. از

شاخص یافت می‌شود. به نظر می‌رسد که روند تشکیل استخوان جدید در AS عمدتاً از طریق تشکیل استخوان درون‌غضروفی صورت می‌گیرد و فقط در بخش ضریعی [استخوان] روی می‌دهد. این روند با فقدان تنظیم مسیر پیام‌رسانی Wnt مطابقت دارد؛ مسیر مذکور، از طریق مهارگرهایی مانند DKK-1 و اسکروسستین، روند تمایز سلول‌های مزانشیمی به استئوفیت‌ها را کنترل می‌کند. داده‌ها و شواهد غیرمستقیم حاصل از مدل‌های جانوری پروتئین‌های مورفوزئیک استخوان، پروتئین‌های مربوط به خارپشتان، و پروستاگلاندین E₂ را نیز [در این روند] دخیل می‌دانند. در این باره که آیا تشکیل استخوان جدید مهره در AS عارضه التهاب است یا به صورت مستقل از التهاب روی می‌دهد، اختلاف نظر شدیدی وجود دارد. فرضیه دوم براساس این مشاهده قرار دارد که درمان ضد TNF-α (که التهاب را با قدرت سرکوب می‌کند)، تشکیل سن‌دسموفیت را سرکوب نمی‌کند. TNF-α همچنین یک القاگر شناخته‌شده DKK-1 است؛ ماده اخیر تشکیل استخوان را مهار می‌کند. بررسی‌های اخیر با استفاده از MRI دلالت بر آن دارند که آن دسته از ضایعات التهابی مهره که دستخوش متاپلازی چربی می‌شوند (افزایش سیگنال T1-weighted) محل اصلی [تشکیل] سن‌دسموفیت‌های آتی با وجود درمان ضد TNF-α هستند، در حالی که ضایعات التهابی حاد که در مراحل اولیه به سر می‌برند برطرف می‌شوند. یک بررسی اخیر دلالت بر آن داشت که نرخ تشکیل سن‌دسموفیت پس از ۴ سال درمان ضد TNF-α کاهش می‌یابد.

تظاهرات بالینی

نشانه‌های بیماری معمولاً نخست در انتهای دوره بلوغ یا ابتدای دوره بزرگسالی مورد توجه قرار می‌گیرند؛ میانگین سن ابتلا در کشورهای غربی حدود ۲۳ سالگی است. در ۵٪ بیماران، نشانه‌ها پس از ۴۰ سالگی آغاز می‌شوند. نشانه اولیه بیماری معمولاً درد مبهم^۱ - با شروعی موزیانه و تدریجی - است که به‌طور عمقی در ناحیه کمری تحتانی یا سرینی احساس می‌شود و با خشکی صبحگاهی بخش تحتانی کمر به مدت چند ساعت همراه است (خشکی صبحگاهی با فعالیت بهبود یافته و به‌دنبال دوره‌های طولانی‌مدت عدم فعالیت، بازمی‌گردد). در عرض چند ماه از شروع بیماری، درد معمولاً

1- dull pain

2- costosternal junctions

3- iliac crests

4- ischial tuberosities

5- tibial tubercles

6- root joints

7- lateral f.

8- expansion

طریق فشار مستقیم یا به وسیله مانورهای که مفاصل را تحت فشار قرار می‌دهند، می‌توان در مفاصل ساکروایلیاک درد ایجاد کرد. به علاوه، غالباً حساسیت نسبت به لمس در زوائد خاری خلفی و سایر نواحی حساس علامت‌دار استخوانی وجود دارد.

آزمون تعدیل‌شده شوبر^۱ معیار مفیدی برای بررسی فلکسیون مهره‌های کمری است. بیمار مستقیم می‌ایستد (در حالی که پاشنه‌ها در کنار یکدیگر قرار دارند) و دو علامت بر روی مهره‌ها گذاشته می‌شوند، یکی در محل اتصال مهره‌های کمری و خاجی (که توسط یک خط افقی بین خارهای خصره‌ای خلفی - فوقانی مشخص می‌شود) و دیگری در ۱۰ cm بالای آن. سپس بیمار با حداکثر میزان به جلو خم شده (با زانوهای کاملاً کشیده و راست‌شده) و فاصله بین دو علامت اندازه گرفته می‌شود. این فاصله در صورت تحرک طبیعی مهره‌های کمری ۵ cm یا بیشتر، و در صورت کاهش تحرک مهره‌های کمری کمتر از ۴ cm افزایش می‌یابد. میزان بازشدگی قفسه سینه به صورت اختلاف میان حداکثر دم و حداکثر بازدم اجباری در فضای چهارم بین‌دنده‌ای در مردان یا درست زیر پستان‌ها در زنان، اندازه‌گیری می‌شود (در حالی که دستان بیمار روی سر او یا درست پشت آن قرار گرفته‌اند). میزان طبیعی بازشدگی قفسه سینه، ۵ cm یا بیشتر است. در [آزمون] خم‌شدگی جانبی^۲، در حالی که بیمار تا حد امکان به یک طرف خم می‌شود، فاصله‌ای که انگشت میانی دست وی در مسیر پا به سمت پایین می‌رود اندازه‌گیری می‌شود؛ میزان طبیعی آن بیش از ۱۰ cm است.

محدودیت یا درد هنگام حرکت در مفاصل هیپ یا شانه، در صورت درگیری هر یک از این مفاصل معمولاً وجود دارد. بایستی تأکید شود که در مراحل اولیه بیماری در موارد خفیف، نشانه‌ها ممکن است خفیف و غیراختصاصی باشند و در معاینه فیزیکی ممکن است نکته غیرطبیعی یافت نشود.

سیر بیماری بسیار متغیر بوده و از فردی که مبتلا به خشکی خفیف مفصل است و رادیوگرافی‌اش طبیعی است تا بیماری که مبتلا به مهره‌های کاملاً جوش‌خورده^۳ و آرتریت شدید دوطرفه هیپ (همراه با آرتریت محیطی شدید و تظاهرات خارج‌مفصلی) است، تفاوت می‌کند. درد تمایل دارد که در اوایل سیر بیماری مداوم بوده و سپس متناوب شود (همراه با دوره‌های متناوب تشدید و خاموشی فعالیت

بیماری). در یک نمونه شدید تیپیک بیماری، که همراه با پیشرفت اسپوندیلیت به‌سوی تشکیل سن‌دسموفیت است، وضعیت بدنی^۴ بیمار متحمل تغییرات مشخصی شامل از میان رفتن لوردوز^۵ مهره‌های کمری، آتروفی کفل‌ها و تشدید کیفوز^۶ مهره‌های سینه‌ای می‌شود. ممکن است خمیدگی گردن رو به جلو یا جمع‌شدگی (همکشی) در وضعیت فلکسیون در هیپ ایجاد شود، که با فلکسیون در زانو‌ها جبران می‌گردد. پیشرفت بیماری را می‌توان از نظر بالینی از روی کاهش قد بیمار، محدودیت بازشدگی قفسه سینه و فلکسیون مهره‌ها، و اندازه‌گیری فاصله پس‌سر تا دیوار^۷ برآورد کرد. گاهی با بیمارانی با دفرمیتی‌های شدید مواجه می‌شویم که هرگز نشانه‌های قابل ملاحظه‌ای نداشته‌اند.

عواملی که بیش از همه منادی پیشرفت رادیولوژیک بیماری هستند (به ادامه متن رجوع شود)، عبارتند از وجود سن‌دسموفیت‌ها در زمان بررسی بیمار، افزایش شاخص‌های التهابی، و مصرف سیگار. در برخی از (ولی نه تمام) مطالعات، شروع بیماری در دوره بلوغ و درگیری زودرس هیپ با پیش‌آگهی بدتر همراه هستند. در زنان، بیماری در موارد کمتری تمایل به آنکیلوز کامل ستون مهره‌ای دارد، اگرچه ممکن است میزان شیوع آنکیلوز منفرد گردنی و آرتریت محیطی در آنان افزایش یابد. در کشورهای صنعتی، آرتریت محیطی (در مناطق دیستال نسبت به مفاصل هیپ و شانه) نزد کمتر از نصف بیماران مبتلا به AS (معمولاً به صورت یک تظاهر دیررس) ایجاد می‌شود، در حالی که در کشورهای در حال توسعه، میزان شیوع آن بسیار بالاتر و آغاز آن نوعاً در اوایل سیر بیماری است. آبستنی تأثیر ثابت و یکنواختی بر AS ندارد؛ نشانه‌های بیماری در یک‌سوم بیماران آبستن بهبود می‌یابند، در یک‌سوم آنان به همان صورت باقی می‌مانند، و در یک‌سوم آنان بدتر می‌شوند.

وخیم‌ترین عارضه بیماری مهره‌ای شکستگی مهره است، که می‌تواند حتی به علت ضربه خفیف به مهره‌های استئوپوروتیک و خشک و سفت ایجاد شود. در بیشتر موارد مهره‌های گردنی تحتانی مبتلا می‌شوند. این شکستگی‌ها اغلب با جابجایی همراهند و به آسیب طناب نخاعی منجر

1- Schober test

2- lateral bending

3- fused

4- posture

5- lordosis

6- kyphosis

7- occiput-to-wall distance

مقیاسی از محدودیت فعالیت‌های زندگی روزمره^۱ بیمار، و مقیاس‌های مختلف برای بررسی تغییرات رادیوگرافیک. شاخص هیپ هاریس^۲ هرچند برای AS اختصاصی نیست، ولی می‌تواند سودمند باشد. علیرغم پایدار ماندن بیماری، بیشتر مبتلایان به AS قادرند که به‌طور مؤثر و سودمندی به کار خویش ادامه دهند. برخی از (ولی نه همه) بررسی‌های مربوط به بقای بیمار در AS دلالت بر آن داشته‌اند که AS طول عمر بیمار را در مقایسه با جمعیت عمومی کاهش می‌دهد. مرگ و میر قابل انتساب به AS عمدتاً ناشی از ضربه به ستون مهره‌ای^۳، نارسایی آئورت، نارسایی تنفسی، نفروپاتی آمیلوئیدی، یا عوارض درمان مانند خونریزی از بخش فوقانی دستگاه گوارش است. تأثیر درمان ضد TNF بر فرجام و مرگ‌ومیر بیماری هنوز مشخص نیست (به‌جز تأثیر آن بر افزایش قابل توجه به‌روری کاری بیمار).

یافته‌های آزمایشگاهی

هیچ آزمون آزمایشگاهی وجود ندارد که برای AS جنبه تشخیصی داشته باشد. در بیشتر گروه‌های قومی، HLA-B27 در ۸۰-۹۰٪ بیماران وجود دارد. سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) و پروتئین واکنشی C (CRP) اغلب، ولی نه همیشه، افزایش می‌یابند. کم‌خونی خفیف ممکن است موجود باشد. مبتلایان به بیماری شدید ممکن است افزایش میزان فسفاتاز قلیایی را نشان بدهند. افزایش سطح IgA سرمی شایع است. فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی ضد CCP (پپتید حلقوی سیترولینه)، و آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAها) عمدتاً موجود نیستند، مگر اینکه وجود آنها ناشی از یک بیماری همراه باشد (اگرچه مورد آخر می‌تواند با درمان ضد TNF پدیدار شود). میزان سلول‌های CD8+ T در جریان خون اندک است و میزان متالوپروتئیناز شماره ۳ ماتریکس در سرم با شدت فعالیت بیماری همبستگی دارد. مایع سینوویال مفاصل محیطی در AS به‌طور غیراختصاصی ماهیت التهابی دارد. در مواردی که

می‌شوند. در یک بررسی اخیر، خطر شکستگی در طول عمر فرد بیش از ۱۰٪ بود. گاه شکستگی درون یک پیوستگاه دیسک - مهره و قوس عصبی مجاور، که اصطلاحاً آرتروز کاذب^۴ نامیده می‌شود و در بیشترین موارد در مهره‌های سینه‌ای - کمری رخ می‌دهد، می‌تواند منشأ ناشناخته‌ای برای درد متمرکز (لوکالیزه) مداوم و/یا اختلال کارکرد نورولوژیک باشد. گواه‌شدن^۵ مهره‌های سینه‌ای شایع است و با تشدید کیفیت مطابقت دارد.

شایع‌ترین تظاهر خارج مفصلی یوئیت قدامی حاد است، که نزد تا ۴۰٪ بیماران روی می‌دهد و می‌تواند پیش از اسپوندیلیت ایجاد شود. حملات آن نوعاً یکطرفه‌اند و موجب درد، نورگیزی (فتوفوبی) و افزایش ترشح اشک می‌شوند. این حملات تمایل به عود - اغلب در چشم مقابل - دارند. آب مروارید و گلوکوم ثانویه عوارض ناشیایی نیستند. تا ۶۰٪ بیماران التهاب کولون یا ایلئوم دارند. این اختلال معمولاً بی‌علامت است، اما در ۵-۱۰٪ بیماران مبتلا به AS، IBD فاحش و بارز روی می‌دهد (به مبحث «آرتریت آنتروپاتیک» در ادامه متن رجوع کنید). حدود ۱۰٪ بیماران واجد معیارهای AS پسوریازیس دارند (به مبحث «آرتریت پسوریازیزی» در ادامه متن رجوع کنید). نارسایی آئورت، که در برخی از موارد منجر به نارسایی احتقانی قلب می‌شود، نزد درصد اندکی از بیماران (گاه در اوایل سیر بیماری) روی می‌دهد. وقفه (بلوک) قلبی درجه سه می‌تواند به تهایی یا همراه با نارسایی آئورت روی دهد. ضایعات ریوی تحت‌بالینی و اختلال کارکرد قلبی می‌توانند نسبتاً شایع باشند. سندرم دم اسب^۶ و فیبروز لوب فوقانی ریه، عوارض دیررس نادر هستند. فیبروز پشت صفاقی اختلالی است که به‌ندرت همراه با این بیماری یافت می‌شود. گزارش شده است که میزان شیوع پروستاتیت افزایش می‌یابد. آمیلوئیدوز نادر است (به فصل ۱۳۷ رجوع شود).

چندین روش معتبر برای سنجش شدت AS و تأثیر آن بر کارکرد بیمار وجود دارند که در بررسی و درمان AS کاربرد گسترده‌ای دارند، به ویژه "شاخص باث برای اندازه‌گیری شدت بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان" (BASDAI)^۴ و شاخص فعالیت بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان (ASDAS)^۵، که هر دو مقیاسی از فعالیت بیماری هستند، "شاخص کارکردی باث برای اسپوندیلیت آنکیلوزان" (BASFI)^۶

1- pseudoarthrosis

2- wedging

3- cauda equina syndrome

4- Bath ankylosing spondylitis disease activity index

5- ankylosing spondylitis disease activity score

6- Bath ankylosing spondylitis functional index

7- Harris hip score

8- spinal trauma: ضربه نخاعی

محدودیت حرکت دیواره قفسه سینه وجود داشته باشد، کاهش ظرفیت حیاتی و افزایش ظرفیت باقیمانده کارکردی (FRC)^۱ ریه شایع است، ولی وضعیت جریان هوا طبیعی است و کارکرد تهویه‌ای معمولاً به‌خوبی حفظ می‌شود.

یافته‌های رادیوگرافیک

ساکروایلئیت قابل تشخیص از طریق پرتونگاری، معمولاً متقارن، در نهایت در AS وجود خواهد داشت. زودرس‌ترین تغییرات در پرتونگاری استاندارد عبارت از محو و نامشخص شدن حاشیه‌های کورتیکال (قشری) استخوان زیر غضروفی و متعاقب آن ساییدگی و اسکروز می‌باشند. پیشرفت ساییدگی منجر به «پهن شدن کاذب» فضای مفصلی می‌شود. همچنان که فیروز و سپس آنکیلوز استخوانی [به روند بیماری] اضافه می‌شوند، مفاصل ممکن است محو و مسدود شوند.

در مهره‌های کمری، پیشرفت بیماری منجر به راست‌شدگی^۲ ستون مهره‌ای به علت ازدست‌رفتن لوردوز و اسکروز واکنشی به علت استئیت گوشه‌های قدامی اجسام مهره‌ای همراه با ساییدگی متعاقب آن می‌شود، که باعث «مربعی شدن» یا حتی «بشکه‌ای شدن» یک یا چند جسم مهره‌ای می‌گردد. پیشرفت استخوانی شدن در نهایت منجر به تشکیل سندرموفیت‌های حاشیه‌ای می‌شود، که در عکس ساده به صورت پل‌های استخوانی - که اجسام مهره‌ای متوالی را در سمت قدامی و جانبی به هم متصل می‌کنند - قابل مشاهده‌اند.

ممکن است سالها طول بکشد تا ناهنجاری‌های مشخص (غیرمشکوک) ساکروایلئیک در پرتونگاری‌های ساده خود را نشان دهند، و بنابراین MRI به طور فزاینده‌ای در تشخیص AS مورد استفاده قرار می‌گیرد. بهترین روش تشخیص ساکروایلئیت فعال MRI دینامیک (پویا) با اشباع چربی، چه سکانس $T_2\text{-weighted}^3$ turbo spin-echo یا STIR^۴ با قدرت تمایز بالا و چه تصاویر $T_1\text{-weighted}$ به کمک ماده حاجب است. این تکنیک‌ها برای تشخیص مراحل اولیه التهاب درون مفصلی، تغییرات غضروف، و ایم مغز استخوان زیرین در ساکروایلئیت از حساسیت برخوردارند (شکل ۱-۳۸۴). آنها همچنین در ارزیابی تغییرات مهره‌ای حاد و مزمن نیز بسیار حساس هستند (شکل ۲-۳۸۴).

با استفاده از عکسبرداری به روش dual-energy x-ray absorptiometry^۵ از گردن استخوان ران و مهره‌های کمری می‌توان کاهش چگالی ماده معدنی استخوان را تشخیص داد. با استفاده از یک نمایش (تصویرسازی) لاترال از جسم مهره‌ای L3، می‌توان از نتایج به‌طورکاذب بالا که مربوط به روند استخوانی‌شدن ستون مهره‌ای هستند، اجتناب کرد.

تشخیص

تشخیص مراحل اولیه AS پیش از پیدایش دفرمیتی غیرقابل برگشت اهمیت دارد. این هدف به چندین دلیل چالش‌برانگیز است: ۱- درد کمر بسیار شایع است، اما میزان شیوع AS بسیار کمتر است؛ ۲- یک تشخیص زودرس احتمالی اغلب متکی بر زمینه‌های بالینی است و مهارت قابل توجهی می‌طلبد؛ و ۳- افراد جوان دارای نشانه‌های AS غالباً به جست‌وجوی مراقبت‌های پزشکی بر نمی‌آیند. معیارهای تعدیل‌شده نیویورک (۱۹۸۴) که به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، براساس وجود ساکروایلئیت قطعی در رادیوگرافی قرار دارند و در موارد زودرس (اولیه) یا خفیف بیماری بسیار غیرحساس هستند. در سال ۲۰۰۹، معیارهای جدیدی برای SpA^۶ محوری^۷ توسط «انجمن بین‌المللی ارزیابی اسپوندیلوآرتريت» (ASAS) پیشنهاد شدند (جدول ۱-۳۸۴). آنها در افرادی که دست کم ۳ ماه کمردرد داشته‌اند و سن شروع بیماری‌شان زیر ۴۵ سالگی است، قابل استفاده هستند. التهاب فعال مفاصل ساکروایلئیک که با MRI پویا مشخص می‌شود، همتای ساکروایلئیت قطعی در رادیوگرافی محسوب می‌شود (به ادامه متن رجوع کنید).

AS بایستی از سایر علل متعدد درد کمر (که برخی از آنها از AS بسیار شایع‌ترند)، افتراق داده شود. برای آن که کمردرد مزمن (≥ 3 ماه) به عنوان معیاری از کمردرد التهابی در SpA محوری در نظر گرفته شود (جدول ۱-۳۸۴)، بایستی واجد دست کم چهار تا از ویژگی‌های مشخصه زیر باشد: ۱- سن

1- functional residual capacity

2- straightening

۳- چرخش توربینی - پیرواک

4- short tau inversion recovery

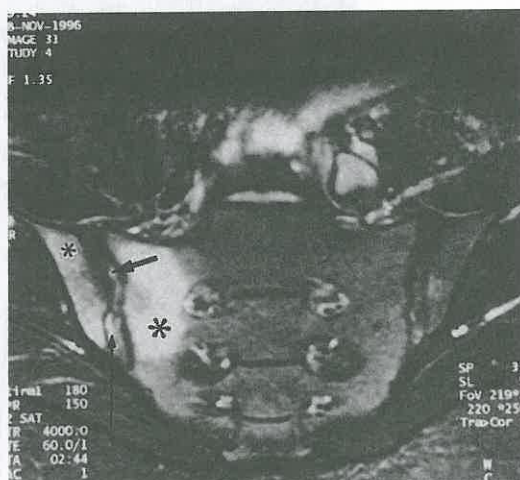
۵- جذب‌سنجی با استفاده از پروتو X با انرژی دوگانه

۶- SpA [اسکلت] محور بدن

پیری روی می‌دهد و معمولاً بدون علامت است. کلسیفیکاسیون لیگامانی ظاهر «موم روان»^۳ را بر روی قسمت قدامی اجسام مهره‌ای ایجاد می‌کند. فضاهای دیسک بین مهره‌ای محفوظ باقی می‌مانند و مفاصل ساکروایلیاک و آپوفیزبال به نظر طبیعی می‌رسند، که به تمایز DISH از به‌ترتیب اسپوندیلوز و AS کمک می‌کنند.

درمان اسپوندیلیت آنکیلوزان

همه درمان‌های AS باید شامل یک برنامه ورزشی به منظور حفظ وضعیت بدن و دامنه حرکت [مفصل] باشند. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDها) در خط مقدم درمان دارویی AS قرار دارند. این داروها در بسیاری از بیماران مبتلا به AS درد و حساسیت نسبت به لمس را کاهش و تحرک بیمار را افزایش می‌دهند. شواهد فزاینده‌ای مبنی بر آن وجود دارند که درمان با دوز بالا و پیوسته NSAID سرعت پیشرفت بیماری در رادیوگرافی را به ویژه در بیمارانی که در خطر بالاتری برای پیشرفت بیماری هستند، کاهش می‌دهد. با این حال، علیرغم درمان با NSAID بسیاری از بیماران مبتلا به AS علامتدار باقی می‌مانند و احتمالاً از درمان ضد TNF- α سود می‌برند. بیماران مبتلا به AS که با infliximab (آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد TNF- α شیمیری انسانی/موشی)، etanercept (پروتئین اتصال‌گیرنده TNF- α - p75 IgG محلول)، adalimumab یا golimumab (آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی انسانی ضد TNF- α)، یا certolizumab pegol (آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد TNF- α موشی انسانی شده) تحت درمان قرار گرفته‌اند، کاهش سریع، فاحش و مداومی در کلیه مقیاس‌های بالینی و آزمایشگاهی فعالیت بیماری نشان داده‌اند. در صورت پاسخ‌دهی مطلوب [به درمان]، بهبود قابل‌ملاحظه‌ای در شاخص‌های هم‌عینی^۴ و هم‌ذهنی^۵ فعالیت و کارکرد بیماری (شامل خشکی صبحگاهی، درد، تحرک مهره‌ها، تورم مفاصل محیطی،



شکل ۱-۳۸۴ مراحل اولیه ساکروایلیت در یک

بیمار مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان، که اِدم واضح و مشخص در مغز استخوان جنب‌مفصلی، (علائم ستاره)، سینوویوم و کپسول مفصل (پیکان نازک)، و لیگامان‌های بین‌استخوانی (پیکان ضخیم) در یک تصویر رزونانس مغناطیسی STIR نشانگر آن است.

شروع زیر ۴۰ سالگی، ۲- شروع تدریجی و پنهانی، ۳- بهبود درد با ورزش (فعالیت)، ۴- عدم بهبود با استراحت، و ۵- درد شبانه همراه با بهبود هنگام برخاستن از خواب. سایر ویژگی‌های شایع کمردرد التهابی عبارتند از خشکی صبحگاهی به مدت بیش از ۳۰ دقیقه، بیدار شدن از خواب بر اثر کمردرد در خلال فقط نیمه دوم شب، و درد نوبتی (متناوب) کفل‌ها. در روند تصمیم‌گیری بالینی، کلیه این ویژگی‌ها با هم در نظر گرفته می‌شوند. شایع‌ترین علل کمردرد غیر از AS عمدتاً بیشتر ماهیت مکانیکی یا تخریبی دارند تا التهابی، و کلیه این ویژگی‌ها را یکجا بروز نمی‌دهند. علل متابولیک، عفونی و بدخیم درد کم‌ر - که کمتر شایع هستند - نیز، بایستی از AS افتراق داده شوند (شامل اسپوندیلیت عفونی، اسپوندیلودیسکیت، ساکروایلیت، و تومور اولیه یا متاستاتیک). اگر هنوز^۱ می‌تواند یک فنوتیپ ایجاد نماید که از نظر بالینی و رادیوگرافیک شبیه AS است. کلسیفیکاسیون و استخوانی‌شدن لیگامان‌های اطراف مهره‌ای، در هیپراستوز اسکلتی ایدیوپاتیک منتشر (DISH)^۲ روی می‌دهند؛ بیماری اخیر در سنین میانسالی و

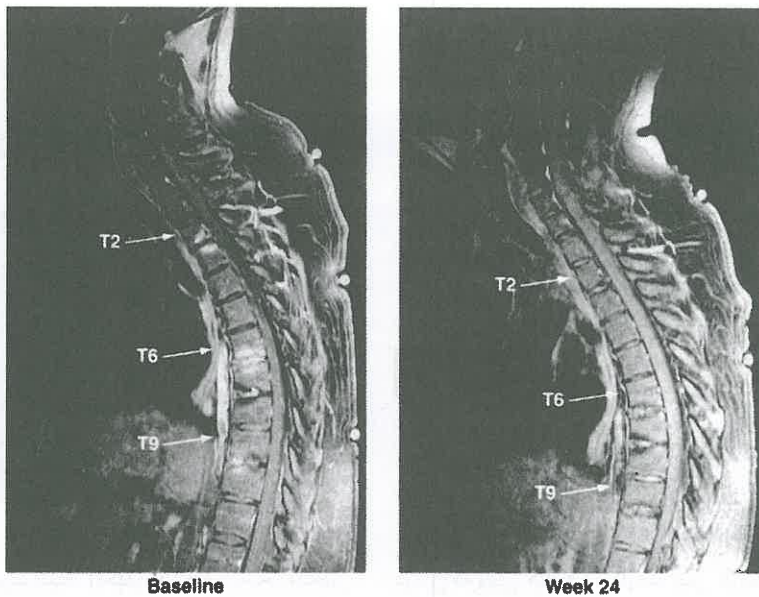
1- ochronosis

2- diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

3- flowing wax

4- objective

5- subjective



شکل ۲-۳۸۴ التهاب مهره (اسپوندیلودیسکیت) در یک بیمار مبتلا به AS و پاسخ قابل ملاحظه آن به درمان با infliximab.
تصاویر T1-weighted MRI تقویت شده با گادولینیوم، همراه با اشباع چربی، در حالت پایه (baseline) و پس از ۲۴ هفته درمان با infliximab.

زمینه مکانیسمی براساس این مشاهده پیشنهاد شده است که $TNF-\alpha$ ، از طریق تنظیم میزان DKK-1 در سطح بالاتر، جلوی تشکیل استخوان جدید را می‌گیرد؛ DKK-1 یک تنظیم‌گر منفی مسیر پیام‌رسانی بی‌شعبه (Wnt)، که فعالیت استئوبلاست‌ها را پیش می‌برد، است. سطح سرمی DKK-1 در بیماران مبتلا به AS به گونه‌ای نامتناسب و نامعمول پایین است و نیز با درمان ضد TNF پایین می‌آید.

infiximab به صورت درون وریدی، با دوز ۳-۵mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، و سپس تکرار آن در ۲ هفته بعد، و دوباره ۶ هفته بعد، و سپس با فواصل زمانی ۸ هفته‌ای، تجویز می‌شود. etanercept از طریق تزریق زیرپوستی با دوز ۵۰mg یک بار در هفته تجویز می‌شود. adalimumab از طریق تزریق زیرپوستی با دوز ۴۰mg هر دو هفته یک بار تجویز می‌شود. golimumab از طریق تزریق زیرپوستی با دوز ۱۰-۵۰mg هر ۴ هفته یک بار تجویز می‌شود. certolizumab pegol از طریق تزریق زیرپوستی با دوز ۴۰۰mg هر ۴ هفته یک بار تجویز می‌شود.

CRP و ESR) یافت می‌شود. بررسی‌های مربوط به MRI نشانگر رفع قابل ملاحظه اِدم مغز استخوان، آنتزیت و افوزیون‌های مفصلی در مفاصل ساکروایلیاک، مهره‌ها و مفاصل محیطی هستند (شکل ۲-۳۸۴). در بررسی‌های کنترل‌شده راندومیزه^۱ وسیع بر روی هر چهار دارو و بسیاری از بررسی‌های الحاقی، نتایج مشابهی به دست آمده‌اند. حدود نیمی از بیماران به کاهش $\leq 50\%$ در BASDAI دست می‌یابند. پاسخ [به درمان] با گذشت زمان ثابت و پایدار می‌ماند، و پسرهای ناقص یا کامل بیماری شایع هستند. منادیان بهترین پاسخ عبارتند از سن کمتر، طول کوتاه‌تر بیماری، میزان بالاتر شاخص‌های التهابی در حالت پایه (ابتدای ارزیابی بیمار)، و میزان پایین‌تر ناتوانی کارکردی در حالت پایه. با وجود این، برخی از بیماران با بیماری دیرپا و حتی آنکیلوز ستون مهره‌ای می‌توانند سود چشمگیری کسب کنند. افزایش چگالی ماده معدنی استخوان ۲۴ هفته پس از شروع درمان یافت می‌شود. شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که درمان ضد TNF جلوی تشکیل سن‌دسموفیت را نمی‌گیرد، اگرچه این نکته ممکن است عمدتاً در خلال سالیان آغازین درمان صدق کند. در این

نقش درمانی برای طلا یا گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی به اثبات نرسیده است. ثمره بالقوه‌ای برای تالیدومید، ۲۰۰mg در روز، در AS گزارش شده است (که شاید از طریق مهار TNF- α عمل می‌کند).

ustekinumab (ضد IL-12/23) و secukinumab (ضد IL-17)، آنتی‌بادی‌هایی تک‌دومانی هستند که در کارآزمایی‌های بالینی تأثیر امیدبخشی را از خویش نشان داده‌اند، ولی هنوز برای استفاده در ایالات متحده تأیید نشده‌اند.

شایع‌ترین مورد کاربرد جراحی در مبتلایان به AS عبارت است از آرتريت شديد مفصل هيپ، که درد و خشکی آن معمولاً به‌طور قابل توجهی به کمک آرتروپلاستی تام هيپ برطرف می‌شوند. تعداد اندکی از بیماران ممکن است از اصلاح جراحی دفرمیتی مهره‌ها در حالت فلکسیون بیش از حد یا نیمه دررفتگی مفصل آتلانتوآکسیال (مفصل بین مهره‌های اطلس و آسه)، سود ببرند.

حملات یوویت معمولاً به‌طور مؤثر از طریق تجویز گلوکوکورتیکوئید موضعی همراه با داروهای گشادکننده مردمک^۲ درمان می‌شوند، اگرچه گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، داروهای سرکوبگر ایمنی، یا درمان ضد TNF- α ممکن است [در برخی از موارد] مورد نیاز باشند. مهارگرهای TNF- α فراوانی حملات یوویت را در بیماران مبتلا به AS کاهش می‌دهند، اگرچه مواردی از یوویت جدید یا راجعه (عودکننده) به دنبال مصرف یک مهارگر TNF، به ویژه etanercept، مشاهده شده‌اند.

بیماری قلبی همزمان ممکن است نیاز به نصب ضربان‌ساز^۳ یا تعویض دریچه آئورت داشته باشد. درمان استئوپروز اسکلت محوری بدن در حال حاضر همانند از آن استئوپروز اولیه است، زیرا اطلاعاتی که برای AS جنبه اختصاصی داشته باشد در دسترس نیستند.

آرتريت واکنشی

آرتريت واکنشی^۴ (ReA)، به آرتريت حاد غیرچرکی‌ای اطلاق می‌شود که عارضه عفونت در جای دیگری از بدن

اگرچه این داروهای قوی سرکوبگر ایمنی تاکنون نسبتاً ایمن بوده‌اند، ولی بیماران در معرض خطر بالاتری از نظر ابتلا به عفونت‌های وخیم، شامل سل منتشر، هستند؛ واکنش‌های افزایش حساسیت در محل انفوزیون یا تزریق نامعمول نیستند. موارد پسوریازیس ناشی از درمان ضد TNF به‌طور فزاینده‌ای یافت شده‌اند. موارد نادر بیماری ناشی از لوپوس اریتماتوی سیستمیک، و نیز اختلالات هماتولوژیک (مانند پان‌سینوپنی)، اختلالات میلین‌زدا، تشدید نارسایی احتقانی قلب، و بیماری کبدی شدید، گزارش شده‌اند. به نظر نمی‌رسد در بیماران مبتلا به AS که با داروهای ضد TNF تحت درمان قرار گرفته‌اند میزان کلی بروز بدخیمی افزایش یابد، ولی موارد منفردی از بدخیمی‌های هماتولوژیک مدت کوتاهی پس از شروع درمان رخ داده‌اند.

به دلیل هزینه، اثرات جانبی بالقوه وخیم، و اثرات درازمدت ناشناخته این داروها، کاربرد آنها باید محدود به بیمارانی گردد که دارای یک تشخیص قطعی و بیماری فعال ($BASDAI \leq 4$ از ۱۰ و نظر یک فرد خبره و متخصص) هستند که به درمان با دست‌کم دو NSAID مختلف پاسخ مکی نمی‌دهد. پیش از آغاز درمان ضد TNF، کلیه بیماران باید از نظر واکنش‌دهی نسبت به توبرکولین (TB) آزمایش شوند، و واکنش‌دهندگان ($\leq 5\text{mm}$ در آزمون PPD یا نتیجه مثبت آزمون کوانتیتی‌فرون^۱) باید با داروهای ضد سل تحت درمان قرار گیرند. موارد منع مصرف عبارتند از عفونت فعال یا خطر بالای عفونت؛ بدخیمی یا حالت پیش‌بدخیمی؛ و سابقه لوپوس اریتماتوی سیستمیک، اسکروز مولتیپل، یا خودایمنی مربوطه، آبستنی و شیردهی موارد منع نسبی مصرف هستند. تداوم مصرف پس از ۱۲ هفته مستلزم ۵۰٪ کاهش در BASDAI یا کاهش مطلق در حد ≤ 2 از ۱۰ و صلاحیت یک فرد خبره و متخصص است. تغییر به یک داروی ضد TNF دوم ممکن است مفید باشد، به ویژه اگر پاسخ به داروی اول ابتدا وجود داشته و سپس از دست رفته است (به جای عدم پاسخ به درمان اولیه). مشخص شده است که سولفاسالازین، با دوز ۲-۳g در روز، فایده اندکی دارد (عمدتاً برای آرتريت محیطی). درمان با داروی فوق باید پیش از هرگونه کاربرد داروهای ضد TNF در بیماران با آرتريت عمدتاً محیطی، تحت آزمایش قرار گیرد. متوترکسات، اگرچه به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، در AS فایده‌ای در بر ندارد؛ هم‌چنین هیچ‌گونه

1- quantiferon test
3- pacemaker

2- mydiatic drugs
4- reactive arthritis

است. در سالیان اخیر، این اصطلاح عمدتاً جهت اشاره به اسپوندیلوآرتریتی به کار رفته است که به دنبال عفونت‌های روده‌ای یا ادراری - تناسلی روی می‌دهد.

سایر اشکال آرتریت واکنشی و آرتریت وابسته به عفونت که با HLA-B27 همراه نبوده و طیفی از تابلوهای بالینی غیر از اسپوندیلوآرتریت را نشان می‌دهند (مانند بیماری لایم و تب روماتیسمی)، در فصول ۲۱۰ و ۳۸۱ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

زمینه تاریخی

ارتباط آرتریت حاد با دوره‌های اسهال یا اورتریت قرن‌ها است که شناخته شده است. شمار زیادی از موارد این اختلال در خلال جنگ‌های جهانی اول و دوم توجه را به سوی تریاد آرتریت، اورتریت و کوژنکتیویت (اغلب همراه با ضایعات مخاطی - پوستی دیگر) جلب کردند؛ این اختلال پیش از این عموماً با عناوینی شناخته می‌شد که اکنون فقط جنبه تاریخی دارند.

تعیین هویت گونه^۱ باکتریایی مسئول آغاز و به‌راه‌اندازی سندرم بالینی و پی‌بردن به اینکه بسیاری از مبتلایان دارای آنتی‌ژن HLA-B27 هستند، منجر به این مفهوم وحدت‌بخش شدند که آرتریت واکنشی یک سندرم بالینی است که توسط یک عامل سبب‌شناختی اختصاصی در میزبانی که از نظر ژنتیکی مستعد است، به‌راه انداخته می‌شود. طیف مشابهی از تظاهرات بالینی می‌تواند توسط عفونت روده‌ای با هر یک از گونه‌های مختلف شیگلا، سالمونلا، یرسینیا و کامپیلوباکتر، توسط عفونت تناسلی با کلامیدیا تراکوماتیس و نیز توسط سایر عوامل آغاز شود. تریاد آرتریت، اورتریت و کوژنکتیویت معرف بخش اندکی از طیف تظاهرات بالینی ReA است، و تنها تعداد اندکی از بیماران با این «تریاد کلاسیک» از علائم رجوع می‌کنند. اگرچه اطلاعات اخیر نشان می‌دهند که عفونت‌های بی‌علامت کلامیدیا تراکوماتیس ممکن است آغازگر ReA باشند، اما برای دستیابی به اهداف این فصل کاربرد اصطلاح ReA محدود به آن مواردی از SpA خواهد بود که در آنان دست‌کم شواهد فرضی یک عفونت علامت‌دار مربوطه قبلی وجود داشته باشند. بیماران دارای تظاهرات بالینی ReA که فاقد شواهد یک عفونت قبلی هستند، مبتلا به اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته در نظر گرفته خواهند شد، که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

ایمنولوژی

گزارشات اولیه ممکن است ارتباط ReA با HLA-B27 را بیش از حد واقعی برآورد کرده باشند، زیرا ۸۵-۶۰٪ بیماران که به دنبال شیگلا، یرسینیا یا کلامیدیا مبتلا به ReA شدند B27 - مثبت بودند. با این حال، سایر مطالعات شیوع کمتری از B27 را در ReA ناشی از سالمونلا نشان دادند، و در یک مطالعه هیچ ارتباطی [با B27] در ReA ناشی از کامپیلوباکتر وجود نداشت. در بسیاری از بررسی‌های ایمنولوژیک جدیدتر مبتنی بر جامعه^۲ یا بررسی‌های مربوط به منابع شایع [میکروبی] میزان شیوع B27 در ReA زیر ۵۰٪ بوده است. بیماری بیشتر از همه در افراد ۴۰-۱۸ ساله یافت می‌شود، ولی در کودکان به ندرت و در بزرگسالان مسن‌تر گهگاه می‌تواند ایجاد شود.

نرخ حمله^۱ ReA پس‌روده‌ای، بسته به [نوع] مطالعه و ارگانیزم مسئول، از ۱٪ تا حدود ۳۰٪ متفاوت است، در حالی که نرخ حمله^۲ ReA کلامیدیایی حدود ۴ تا ۸٪ است. نسبت جنسی ابتلا به ReA متعاقب عفونت روده‌ای تقریباً ۱ است، در حالی که ReA کسب شده از طریق تماس جنسی عمدتاً در مردان روی می‌دهد. ارزیابی میزان بروز و میزان شیوع کلی ReA دشوار است؛ علت این امر کمبود معیارهای تشخیصی معتبر و ارزشمند، میزان متغیر شیوع و توان آرتریت‌زایی عوامل عفونی آغازگر بیماری، و تفاوت عوامل مستعدکننده ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف است. در اسکاندیناوی، میزان بروز سالانه ۲۸-۱۰ در یکصد هزار گزارش شده است. اسپوندیلوآرتریت‌ها قبلاً در مناطق نیمه‌صحرائی آفریقا تقریباً ناشناخته بودند. با این حال، هم‌اکنون به دنبال همه‌گیری AIDS، ReA و سایر اسپوندیلوآرتریت‌های محیطی به شایع‌ترین بیماری‌های مفصلی در آفریقایی‌ها، بدون ارتباط با B27 (که در این اقوام بسیار نادر است)، تبدیل شده‌اند. ReA اغلب نخستین تظاهر عفونت HIV است و غالباً با پیشرفت بیماری پس‌رفت می‌کند. برعکس، بیماران سفیدپوست در مغرب زمین که HIV و اسپوندیلوآرتریت دارند معمولاً B27 - مثبت هستند، و با پیشرفت AIDS آرتریت شعله‌ور می‌شود.

آلودگی‌های مشترک

هیستولوژی سینوویال مشابه از آن سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها

جهت درمان سرطان مثانه، وجود دارند.

مشخص نشده است که آیا ReA توسط مکانیسم بیماری‌زای یکسانی به دنبال عفونت با هر یک از این میکروارگانیسم‌ها روی می‌دهد یا خیر؛ همچنین مکانیسم مربوطه در مورد هر یک از آغازگرهای باکتریایی شناخته شده، روشن نشده است. بیشتر (اگر نه همه) ارگانیسم‌هایی که قطعاً آغازگر بیماری هستند، دارای ظرفیت مشترکی در حمله به سطوح مخاطی، تهاجم به سلولهای میزبان، و بقا در داخل سلول هستند. مشخص شده است که آنتی‌ژن‌های مربوط به کلامیدیا، یرسینیه، شینگلا و سالمونلا، در سینوویوم و/یا لکوسیت‌های مایع سینوویال مبتلایان به ReA برای دوره‌های زمانی طولانی متعاقب حمله حاد حضور دارند. در آرتریت واکنشی‌ای که توسط یرسینیا آنتر و کولیتیکا به راه انداخته می‌شود، لیپوپلی ساکارید (LPS) باکتریایی و آنتی‌ژن‌های پروتئین شوک حرارتی سال‌ها پس از عفونت آغازگر در سلول‌های خون محیطی یافت شده‌اند. DNA یرسینیا و DNA و RNA کلامیدیا تراکوماتیس در بافت سینوویال بیماران مبتلا به ReA ردیابی شده‌اند؛ این امر دال بر وجود ارگانیسم‌های زنده است، با وجود آن که هیچگاه نتوانسته‌اند ارگانیسم را از این نمونه‌ها کشت دهند. در ReA ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس، اختصاصاً، میزان باکتری در بافت سینوویال مبتلایان به بیماری در حال پسرفت کمتر از میزان آن در بیماری فعال است، ولی میزان mRNAهای کدکننده پروتئین‌های التهاب‌زا مساوی یا بیش از میزان آنها در بیماری فعال است. اما ویژگی (اختصاصی بودن) این یافته‌ها نامشخص است، زیرا DNAی کروموزومی باکتریایی و ۱۶S rRNA مربوط به انواع بسیار زیادی از باکتری‌ها، البته با فراوانی کمتر، در سینوویوم در سایر بیماری‌های مفصلی نیز یافت شده‌اند. در چندین مطالعه قدیمی‌تر، سلول‌های T سینوویالی که اختصاصاً به آنتی‌ژن‌های ارگانیسم آغازگر واکنش نشان می‌دهند گزارش شده‌اند، و عمدتاً از نوع CD4+ با یک فنوتیپ T_{H2} یا T تنظیم‌گر بوده‌اند. مطالعات جدیدتر نشانگر سطح بالای IL-17 در مایع سینوویال ReA بوده‌اند، اما منشأ آن مشخص نشده است. به نظر می‌رسد که HLA-B27 با اشکال شدیدتر و مزمن «تریاد کلاسیک» ReA همراه باشد، اما نقش بیماری‌زای آن همچنان نامشخص است.

است. در آنتریت افزایش میزان رگ‌ها (واسکولاریته) و ارتشاح ماکروفاژها در غضروف فیبری دیده می‌شود. شواهد هیستوپاتولوژیک میکروسکوپی التهاب، شبیه IBD، عموماً در ایلئوم و کولون مبتلایان به ReA پس از عفونت روده‌ای (و با فراوانی کمتر در مبتلایان به ReA پس از عفونت تناسلی)، مشاهده شده‌اند. ضایعات پوستی keratoderma blennorrhagica، که عمدتاً با ReA کسب‌شده از طریق جنسی همراه است، از نظر بافت‌شناختی از ضایعات پوستولی پسوریازسی غیرقابل تمایز هستند.

دیفیسیل، شینگلا، یرسینیه و میکوباکتریایی

باکتری‌هایی که قطعاً به عنوان آغازگرهای ReA مورد شناسایی قرار گرفته‌اند، شامل موارد زیر هستند: گونه‌های مختلف سالمونلا، گونه‌های شینگلا، یرسینیا آنتر و کولیتیکا، یرسینیا پسودوتوبرکولوز، کامپیلوباکتر ژرونی، و کلامیدیا تراکوماتیس. این میکروب‌های مسبب، باکتری‌های گرم منفی هستند که دارای یک بخش لیپوساکاریدی در دیواره سلولی‌شان هستند. هر چهار گونه شینگلا (*boydii*, *sonnei*، *flexneri*، *dysenteriae*) در ReA دخیل دانسته شده‌اند، و در میان آنها *S. sonnei* و *S. flexneri* از شیوع بیشتری برخوردارند. بعد از عفونت سالمونلا، افراد نژاد قفقازی بیش از افراد نژاد آسیایی احتمال دارد که دچار ReA شوند. کودکان ممکن است کمتر به ReA ناشی از سالمونلا و کامپیلوباکتر مستعد باشند. گونه‌های یرسینیا در اروپا و اسکاندیناوی ممکن است از توان آرتریت‌زایی بیشتری نسبت به سایر نواحی دنیا برخوردار باشند، و به نظر می‌رسد که کلامیدیا تراکوماتیس یک عامل متداول در سراسر جهان باشد. به نظر می‌رسد که سرووارهای^۱ چشمی کلامیدیا تراکوماتیس بسیار (و شاید منحصرراً) آرتریت‌زا هستند.

همچنین شواهدی دال بر دخالت کلستریدیوم دیفیسیل، کامپیلوباکتر کولی، یک اشریشیاکولی سم‌زای خاص، و احتمالاً اوره‌آپلازما اوره‌آلیتیکوم و میکوبیلا سماژنیتالوم به عنوان عوامل آغازگر احتمالی در ReA وجود دارند. کلامیدیا پنومونیه یک عامل آغازگر دیگر برای ReA است، که البته شیوع آن بسیار کمتر از کلامیدیا تراکوماتیس است. همچنین گزارشات منفرد متعددی از آرتریت حاد به دنبال سایر عفونت‌های باکتریایی، ویروسی یا انگلی، یا حتی به دنبال تزریق باسیل کالمت - گرین (BCG) درون مثانه

مناطق اتصال^۴ متعدد (آنتزها) (به ویژه محل اتصال آشیل)، فاسیای پلانتار و به موازات اسکلت محوری بدن، درد ایجاد می‌کنند. درد مهره‌ها، کمر، یا کفل‌ها بسیار شایع بوده و ممکن است ناشی از التهاب محل اتصال تاندون، اسپاسم عضلانی، ساکروایلئیت حاد یا احتمالاً آرتریت در مفاصل بین‌مهره‌ای باشد.

ضایعات ادراری - تناسلی ممکن است در تمام دوره سیر بیماری روی دهند. در مردان اورتریت ممکن است شدید یا نسبتاً بدون علامت بوده و ممکن است همراه با عفونت آغازگر بیماری یافت شده یا ناشی از مرحله واکنشی بیماری باشد. نکته جالب توجه آن است که این اختلال در ReA متعاقب عفونت جنسی و روده‌ای هر دو رخ می‌دهد. پروستاتیت نیز شایع است. به طریق مشابه، در زنان سرویسیت یا سالپنژیت ممکن است ناشی از روند عفونی آغازگر بیماری یا ناشی از روند واکنشی استریل باشند. بیماری چشمی شایع است و از کونژنکتیویت بدون علامت گذرا تا یک یووئیت قدامی مهاجم - که گاهی نسبت به درمان مقاوم بوده و ممکن است منجر به کوری شود - تفاوت می‌کند.

ضایعات مخاطی - پوستی شایع هستند. زخم‌های دهانی تمایل دارند که سطحی، گذرا و اغلب بدون علامت باشند. ضایعه مشخصه پوست - *keratoderma blenorrhagica* - از وزیکول‌ها و/یا پوستول‌هایی تشکیل یافته است که هیپرکراتوتیک شده و در نهایت پیش از ناپدید شدن یک دلمه^۵ تشکیل می‌دهند. بیشترین شیوع آن در کف دست و کف پا است، ولی ممکن است در جاهای دیگر نیز روی دهد. در بیماران مبتلا به عفونت HIV، این ضایعات اغلب بی‌نهایت شدید و گسترده هستند و گاه تابلوی بالینی غالب بیماری را تشکیل می‌دهند (به فصل ۲۲۶ رجوع شود). ضایعات موجود بر روی حشفه^۶ آلت^۷، که بالانیت حلقوی^۷ نامیده می‌شوند، از وزیکول‌هایی تشکیل شده‌اند که به سرعت پاره شده و خراش‌های سطحی بدون دردی ایجاد می‌کنند؛ این ضایعات در افراد ختنه‌شده می‌توانند دلمه‌هایی

HLA-B27 میزان بقا (طول عمر) یرسینیا آنتروکولیتیکا و سالمونلا آنتریتیدیس^۱ را درون سلول‌های رده^۱ موشی و انسانی به شدت افزایش می‌دهد. بقای طولانی مدت باکتری درون سلول (که توسط B27، سایر عوامل، یا هر دو پیش برده می‌شود)، به لکوسیت‌های آلوده اجازه می‌دهد که از منطقه عفونت اولیه به مفاصل رفت‌وآمد داشته باشند (که سپس در آنجا یک پاسخ ایمنی ذاتی و/یا تطبیقی نسبت به آنتی‌ژن‌های پابرجای باکتریایی می‌تواند موجب پیشبرد روند آرتریت شود).

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی ReA تشکیل طیفی می‌دهند که از یک منوآرتریت گذرای ایزوله یا آرتزیت تا یک بیماری شدید با درگیری چند دستگاه بدن، تفاوت می‌کند. معمولاً، یک تاریخچه دقیق شواهدی از یک عفونت پیشین ۱ تا ۴ هفته قبل از شروع نشانه‌های بیماری واکنشی را بیرون خواهد کشید (به ویژه مورد A در ReA پس از عفونت روده‌ای). اما، در اقلیت قابل ملاحظه‌ای از موارد هیچ شاهد بالینی یا آزمایشگاهی از عفونت پیشین را نمی‌توان یافت (به ویژه در مورد ReA پس از عفونت کلامیدیایی). در مواردی که بیماری واکنشی احتمالاً از طریق جنسی اکتساب شده است، اغلب سابقه‌ای از یک شریک جنسی جدید وجود دارد (حتی در غیاب شواهد آزمایشگاهی عفونت).

نشانه‌های سرشتی، شامل خستگی، احساس کسالت، تب و کاهش وزن، شایع هستند. شروع نشانه‌های عضلانی - استخوانی معمولاً حاد است. آرتریت معمولاً نامتقارن و اضافه‌شونده است، همراه با درگیری مفاصل جدید که در طول دوره‌ای از چند روز تا ۲-۱ هفته روی می‌دهند. مفاصل اندامهای تحتانی (به ویژه زانو، مچ پا و مفاصل ساب‌تالار^۲، متاتارسوفالانژیال و مفاصل بین‌بندی انگشتان پا) شایعترین محل‌های درگیری هستند، ولی مچ و انگشتان دست نیز می‌توانند مبتلا شوند. آرتریت معمولاً کاملاً دردناک است و افزون‌های مفصلی سفت و سخت، به‌ویژه در زانو، ناشایع نیستند. داکتیلیت^۳ یا «انگشت سوسیسی» (التهاب منتشر یکی از انگشتان دست یا پا)، یک تظاهر مشخص و بارز ReA و سایر اسپوندیلوآرتریت‌های محیطی است، ولی می‌تواند در نقرس چندمفصلی و سارکوییدوز نیز دیده شود. تاندینیت و فاستیت ضایعات بسیار شاخصی هستند که در

1- Salmonella enteritidis

2- subtalar: در مچ پا (قاپ) در مچ پا

3- dactylitis

4- insertion

5- crust

6- glans penis

7- circinate balanitis

در مراحل اولیه بیماری یا بیماری خفیف، تغییرات رادیوگرافیک ممکن است وجود نداشته یا محدود به استئوپوروز جنب مفصلی باشند. در بیماری دیرپا (طول کشیده) و مداوم، نماهای رادیوگرافیک شبیه از آن آرتریت پسوریازیزی هستند؛ ساییدگی‌های حاشیه‌ای و از میان رفتن فضای مفصلی را در مفاصل مبتلا می‌توان مشاهده کرد. پریوستیت (التهاب ضریع) همراه با تولید واکنشی استخوان جدید، مشخصه بیماری است (همچنان‌که در مورد کلیه اسپوندیلوآرتریت‌ها صادق است). تشکیل سیخک^۴ در محل اتصال فاسیای پلانتر شایع است.

ساکروایلئیت و اسپوندیلیت ممکن است به عنوان داغ (بیکل) دیررس بیماری دیده شوند. ساکروایلئیت در این بیماری نسبت به AS در موارد بیشتری نامتقارن است، و اسپوندیلیت - به جای آن که به‌طور متقارن به سمت بالا صعود کند - می‌تواند از هر جایی در طول ستون مهره‌های کمری آغاز شود. سن دسموفیت‌ها غیر حاشیه‌ای^۵ هستند؛ آنها نامتقارن، ناهموار (خشن)، و "ویرگول شکل" هستند و از قسمت میانی یک جسم مهره‌ای منشأ می‌گیرند (الگویی که با شیوع کمتری در AS اولیه دیده می‌شود). پیشرفت به سوی جوش خوردگی مهره ناشایع است.

تشخیص

ReA یک تشخیص بالینی است که هیچ‌گونه آزمون آزمایشگاهی یا یافته رادیوگرافیک تشخیصی قطعی برای آن وجود ندارد. در هر بیمار مبتلا به یک تاندینیت یا آرتریت حاد التهابی نامتقارن اضافه‌شده، این تشخیص بایستی مطرح گردد. ارزیابی بایستی شامل پرسش درباره رویدادهای احتمالی که موجب آغاز بیماری شده‌اند (مانند دوره‌ای از اسهال یا سوزش ادرار) باشد. در معاینه فیزیکی، بایستی به توزیع گرفتاری مفصل و تاندون و به مناطق احتمالی درگیری خارج مفصلی - مانند چشم‌ها، غشاهای موکوسی، پوست، ناخن‌ها و اندامهای تناسلی - توجه شود. آنالیز مایع سینوویال ممکن است در رد آرتریت سپتیک یا آرتریت ناشی از بلور^۶

شبیه از آن کراتودرما بلنوراژیک^۱ تشکیل بدهند. تغییرات ناخنی شایع بوده و عبارت‌اند از اونیکولیز، تغییر رنگ متمایل به زرد قسمت دیستال ناخن، و یا هیپرکراتوز پشته‌پشته یا توده‌شده.

تظاهرات با شیوع کمتر یا نادر ReA شامل نقائص هدایتی قلب، نارسایی آئورت، ضایعات دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی و ارتشاحات جنبی - ریوی می‌باشند.

آرتریت نوعاً ۵-۳ ماه به طول می‌انجامد، اما دوره‌های طولانی‌تر نیز روی می‌دهند. نشانه‌های مفصلی مزمن نزد تقریباً ۱۵٪ بیماران و نزد ۶۰٪ بیماران در گروه‌های بیمارستانی تحت بررسی پابرجا می‌مانند، اما در مقایسه با مرحله حاد از شدت کمتری برخوردارند. عود سندرم حاد نیز شایع است. در مبتلایان به نشانه‌های مفصلی پابرجا و مداوم، عدم توانایی کارکردن یا تعویض اجباری شغل به فراوانی دیده می‌شوند. درد مزمن پاشنه پا اغلب بسیار زجرآور است. کمردرد، ساکروایلئیت، و AS فاحش و بارز نیز داغ‌های شایع بیماری هستند. در بیشتر مطالعات، بیماران HLA-B27+ از بیماران B27- فرجام بدتری دارند. میزان ازمان بیماری در مبتلایان به آرتریت ناشی از یرسینیا یا سالمونلا کمتر از بیمارانی است که دوره اولیه بیماری‌شان به دنبال شیگلوز ایدمیک می‌باشد.

یافته‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک

سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) و واکنش‌گرهای مرحله حاد^۲ معمولاً در خلال مرحله حاد بیماری اغلب به شدت افزایش می‌یابند. کم‌خونی خفیف ممکن است وجود داشته باشد. مایع سینوویال به‌طور غیراختصاصی ماهیت التهابی دارد. در بیشتر گروه‌های قومی، ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیماران B27+ هستند. عفونت آغازگر بیماری معمولاً تا زمان شروع بیماری واکنشی در محل عفونت مخاطی اولیه باقی نمی‌ماند، ولی این امکان وجود دارد که ارگانیسم را کشت داد (مثلاً در مورد بیماری ناشی از شیگلایا کلامیدیا). شواهد سرولوژیک برخورد با یکی از ارگانیسم‌های مسبب همراه با افزایش آنتی‌بادی‌ها غیراختصاصی هستند و استفاده از آنها مورد تردید است. واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) بر روی نخستین نمونه ادرار^۳ برای DNA کلامیدیا، از حساسیت بالایی در مرحله حاد برخوردار است، ولی در بیماری مزمن کمتر مفید است.

1- keratoderma blennorrhagica

2- acute phase reactants

۳- منظور نخستین نمونه ادرار جمع‌آوری شده پس از برخاستن از خواب است -

مترجم.

4- spur

5- nonmarginal

6- crystal-induced a.

سودمند باشد. کشت، سرولوژی یا روش‌های مولکولی ممکن است به تشخیص یک عفونت آغازگر کمک کنند، اما این روش‌ها قابل اتکا نیستند.

اگرچه دسته‌بندی بیماران از نظر B27 [از نظر تعیین فرجام نامطلوب بیماری] در ReA ارزش اندکی دارد، ولی این امر دارای اهمیت پیش‌آگهی از نظر شدت، ازمان^۱ و تمایل به ابتلا به اسپوندیلیت و یوویت می‌باشد. علاوه بر این، وجود نتیجه مثبت آزمون می‌تواند در موارد آنتی‌بییک از نظر تشخیصی مفید باشد. آزمایش HIV غالباً الزام دارد و ممکن است جهت انتخاب درمان مناسب لازم باشد.

این نکته اهمیت دارد که ReA از بیماری گنوکوکی منتشر (فصل ۱۸۱) افتراق داده شود (که هر دو بیماری می‌توانند از طریق جنسی کسب شده و با اورتریت همراه باشند). برخلاف ReA، تنوسینوویت و آرتریت گنوکوکی تمایل دارند هر دو اندام فوقانی و تحتانی را به طور یکسان درگیر کنند، اسکلت محوری را مبتلا نکنند، و با ضایعات وزیکولی مشخصه در پوست همراه باشند. یک کشت مثبت از پیشابراه یا گردن رحم، تشخیص ReA را رد نمی‌کند؛ ولی کشت گنوکوک از خون، ضایعه پوستی یا سینوویوم، تشخیص بیماری گنوکوکی منتشر را قطعی می‌کند. روش واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR)^۲ برای نیسریاگونه‌هی و کلامیدیا تراکوماتیس می‌تواند سودمند باشد. گاهی تنها روش برای تمایز این دو از یکدیگر درمان آزمایشی با آنتی‌بیوتیک‌ها است.

ReA تظاهرات مشترک بسیاری با آرتروپاتی پسوریازیدی دارد. اما شروع آرتریت پسوریازیدی معمولاً تدریجی است، آرتریت آن تمایل دارد که عمدتاً اندام‌های فوقانی را درگیر کند، پری‌آرتریت^۳ کمتری همراه آن وجود دارد، و معمولاً همراه آن زخم‌های دهانی، اورتریت یا نشانه‌های رودهای وجود ندارند.

درمان آرتریت واکنشی

بیشتر مبتلایان به ReA تا حدی از دوز بالای NSAIDها سود می‌برند، اگرچه نشانه‌های حاد به ندرت به‌طور کامل بهبود می‌یابند و برخی بیماران اصلاً به درمان پاسخ نمی‌دهند. ایندومتاسین (۷۵-۱۵۰ mg/d در دوزهای منقسم) درمان انتخابی اولیه است، اما سایر NSAIDها را نیز

می‌توان آزمایش کرد.

درمان آنتی‌بیوتیکی فوری و مناسب اورتریت کلامیدیایی حاد یا عفونت روده می‌تواند جلوی پیدایش ReA را بگیرد، ولی عموماً موفقیت‌آمیز نیست. داده‌های مربوط به فواید بالقوه درمان آنتی‌بیوتیکی پس از شروع آرتریت متناقض هستند، اما مطالعات مربوطه هیچ فایده‌ای را نشان نداده‌اند. یک مطالعه^۴ مربوط به پیگیری درازمدت نشان داد که اگرچه درمان آنتی‌بیوتیکی تأثیری بر دوره حاد ReA نداشت، اما در پیشگیری از اسپوندیلوآرتریت مزمن بعدی نقش داشت. یک مطالعه مشابه دیگر نتوانست هیچ گونه ثمره درازمدتی برای این روش نشان دهد. یک مطالعه نویدبخش دو سوکور^۵ کنترل‌شده توسط دارونما که اخیراً در زمینه ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها انجام شد نشانگر آن بود که اکثر بیماران مبتلا به ReA مزمن ناشی از کلامیدیا از یک دوره ۶ ماهه ریفامپین ۳۰۰ mg روزانه به اضافه آزیترامایسین ۵۰۰ mg روزانه برای مدت ۵ روز و سپس دو بار در هفته، یا ۶ ماه ریفامپین ۳۰۰ mg روزانه به اضافه داکسی‌سیکلین ۱۰۰ mg دو بار در روز، بهره قابل ملاحظه‌ای می‌برند. این احتمال هم‌چنان وجود دارد که ReA حاد ناشی از کلامیدیا در مقایسه با نوع پس‌روده‌ای ممکن است پاسخ مناسب‌تری به درمان آنتی‌بیوتیکی بدهد.

بررسی‌هایی که در چند مرکز انجام شده‌اند دال بر آنند که سولفاسالازین (تا ۳ g/d در دوزهای منقسم) ممکن است در مبتلایان به ReA مداوم و پایدار سودمند باشد. مبتلایان به بیماری پابرجا و مداوم ممکن است به آزا‌تیوپرین (۲-۱۰ mg/kg در روز) یا متوترکسات (تا ۲۰ mg در هفته) پاسخ دهند؛ با این حال، این رژیم‌های درمانی هیچ‌گاه به طور رسمی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. اگرچه هیچ مطالعه کنترل‌شده‌ای درباره داروهای ضد TNF-α در ReA منتشر نشده است، ولی شواهد روایی از کاربرد این داروها در موارد شدید مزمن حمایت می‌کنند، اگرچه عدم پاسخ به درمان نیز دیده شده است.^۵

گاهی ممکن است گلوکوکورتیکوئیدهای داخل ضایعه‌ای برای تاندینیت و سایر ضایعات آرتزیتی مفید باشند. یوویت

1- chronocity

2- polymerase chain reaction

3- periartthritis

4- double-blind

۵- در زمان انتشار این کتاب، آزا‌تیوپرین، متوترکسات، سولفاسالازین، پامیدرونات، و تالیدامید، برای این منظور توسط «اداره خواربار و داروهی ایالات متحده (FDA) مورد تأیید قرار نگرفته‌اند.

اپیدمیولوژی

میزان شیوع PsA در میان افراد مبتلا به پسوریازیس از ۵ تا ۴۲٪ متغیر است. به نظر می‌رسد میزان شیوع PsA به موارات افزایش آگاهی نسبت به بیماری در حال افزایش است؛ اطلاعات اخیر با استفاده از ابزارهای غربالگری نشان داده‌اند که $\leq 20\%$ بیماران مبتلا به پسوریازیس، PsA تشخیص داده نشده دارند. مدت و شدت پسوریازیس احتمال پیشرفت PsA را در فرد افزایش می‌دهد. میزان شیوع پسوریازیس در اقوام سفیدپوست ۱-۳٪ برآورد می‌شود. پسوریازیس و PsA در سایر نژادها در غیاب عفونت HIV از فراوانی کمتری برخوردارند، و میزان شیوع PsA در افراد مبتلا به پسوریازیس ممکن است از آنچه گفته شد کمتر باشد. خطر پیدایش پسوریازیس، خود PsA، و سایر اشکال اسپوندیلوآرتریت، در بستگان درجه یک بیماران مبتلا به PsA بیشتر است. تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به پسوریازیس یک خویشاوند درجه یک مبتلا دارند. در دوقلوهای تک‌تخمی، میزان گزارش شده تطابق و توافق^۱ برای پسوریازیس از ۳۵ تا ۷۲٪، و برای PsA از ۱۰ تا ۳۰٪ است. تعدادی از ارتباطات با HLA یافت شده‌اند. ژن HLA-Cw*0602 با پسوریازیس، به ویژه پسوریازیس خانوادگی با شروع در دوره جوانی (نوع I)، مستقیماً ارتباط دارد. HLA-B27 با اسپوندیلیت پسوریازیسی ارتباط دارد (به ادامه بحث رجوع کنید). HLA-DR7، HLA-DQ3، و B57- به دلیل عدم توازن ناشی از پیوستگی^۲ [ژنها] با Cw6، با PsA ارتباط دارند. سایر ارتباطات با PsA شامل HLA-B13، B37، B38، B39، C-12، و DR4 هستند. یک اسکن (بررسی) ژنوم‌محور که اخیراً انجام شد، نشانگر ارتباط پسوریازیس و PsA هر دو با یک پلی‌مورفیسم در جایگاه HCP5، که اتصال و ارتباط نزدیکی با HLA-B و نیز با IL-23R، IL-12B (کروموزوم 5q31)، IL-13 و چندین منطقه کروموزومی دیگر دارد، بود. برخی از جایگاه‌های ژنتیکی خاص، مانند RUNX3 و IL-۱۳، با PsA (ولی نه پسوریازیس) ارتباط دارند.

آسیب‌شناسی

سینوویوم ملتهب در PsA شبیه از آن RA است، اگرچه

ممکن است نیازمند درمان شدید و تهاجمی باشد تا جلوی داغ‌های وخیم آن گرفته شود (به بالا رجوع شود). ضایعات پوستی به‌طور عادی فقط نیازمند درمان موضعی علامتی هستند. در مبتلایان به عفونت HIV و ReA - که بسیاری از آنان دارای ضایعات شدید پوستی هستند - ضایعات پوستی به‌ویژه به درمان ضدتروروپروسی پاسخ می‌دهند. عوارض قلبی به‌طور معمول و مرسوم درمان می‌شوند؛ درمان عوارض عصبی علامتی است.

درمان جامع و فراگیر شامل مشاوره با بیماران در مورد خودداری از ابتلا به بیماریهای منتقله از راه جنسی و قراردگیری در معرض پاتوژن‌های روده‌ای و نیز استفاده مناسب و بجا از درمان فیزیکی، مشاوره حرفه‌ای (شغلی)، و بررسی مداوم از نظر پیدایش عوارض درازمدت مانند اسپوندیلیت آنکیلوزان می‌باشد. بیماران دارای سابقه ReA در معرض خطر بالای حملات راجعه به دنبال تماس‌های مکرر [با عوامل مسبب] قرار دارند.

آرتریت پسوریازیسی

آرتریت پسوریازیسی (PsA) به یک بیماری عضلانی - استخوانی التهابی اشاره دارد که دارای ویژگی‌های هم خودایمن و هم خودالتهابی است که مشخصاً در افراد مبتلا به پسوریازیس یافت می‌شوند.

زمینه تاریخی

ارتباط میان آرتریت و پسوریازیس در قرن نوزدهم مورد توجه قرار گرفت. در دهه ۶۰ میلادی، بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی، مشخص شد که، برخلاف RA، آرتریت همراه با پسوریازیس معمولاً سرونگاتیو است، اغلب مفاصل بین‌بندی دیستال (DIP) انگشتان دست و مهره‌ها و مفاصل ساکروایلیاک را مبتلا می‌کند، نماهای رادیوگرافیک مشخص و متمایزی دارد، و تجمع خانوادگی قابل ملاحظه‌ای نشان می‌دهد. در دهه ۷۰ میلادی، PsA در مقوله گسترده‌تر اسپوندیلوآرتریت‌ها جای داده شد (به دلیل شباهت تظاهرات آن به از آن AS و ReA).

گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای κB (RANKL) در لایه پوششی سینوویال نشان می‌دهند (یافته‌ای که با قالب‌گیری مجدد گسترده استخوان در PsA مطابقت دارد). افزایش سطح سرمی $TNF-\alpha$ ، RANKL، لپتین، و آمیتین، با [شمار] این پیش‌سازهای استئوکلاستی ارتباط مستقیم (مثبت) دارد.

تظاهرات بالینی

در ۷۰-۶۰٪ موارد، پسوریازیس مقدم بر بیماری مفصلی است. در ۲۰-۱۵٪ موارد، دو تظاهر مذکور به فاصله ۱ سال از هم پدیدار می‌شوند. در تقریباً ۲۰-۱۵٪ موارد، آرتریت مقدم بر شروع پسوریازیس است و می‌تواند یک چالش (تردید) تشخیصی ایجاد کند. فراوانی آن در مردان و زنان تقریباً یکسان است، اگرچه فراوانی الگوهای بیماری در دو جنس تاحدی متفاوت است. بیماری می‌تواند در دوران کودکی یا در مراحل دیررس زندگی روی دهد، اما نوعاً در دهه چهارم یا پنجم، با میانگین سنی ۳۷ سال، آغاز می‌شود.

طیف آرتروپاتی همراه با پسوریازیس بسیار گسترده است. طرح‌های بسیاری برای طبقه‌بندی پیشنهاد شده‌اند. طرح اولیه و اصیل رایت^۲ و مول^۴ پنج الگو توصیف شده‌اند: ۱- آرتریت مفصل DIP؛ ۲- اولیگوآرتریت نامتقارن؛ ۳- پلی‌آرتریت متقارن شبیه RA؛ ۴- درگیری محور بدن (مهره‌ها و مفاصل ساکروایلیاک)؛ و ۵- آرتریت خورنده، که شکلی بسیار تخریبی از بیماری است. این الگوها ثابت نیستند، و الگویی که با گذشت زمان برجا می‌ماند اغلب متفاوت از تظاهر اولیه است. یک طرح ساده‌تر که اخیراً به کار گرفته می‌شود، سه الگو را در بر می‌گیرد: اولیگوآرتریت، پلی‌آرتریت، و آرتریت محور بدن.

تغییرات ناخن در انگشتان دست یا پا نزد تا ۹۰٪ بیماران مبتلا به PsA روی می‌دهند (در مقایسه با ۴۰٪ بیماران پسوریازیسی فاقد آرتریت)، و گفته می‌شود که پسوریازیس پوستولی با آرتریت شدیدتری همراه است. تظاهرات مفصلی مختلفی PsA را از سایر اختلالات مفصلی متمایز می‌کنند؛ این تظاهرات شاخص (شاه‌علامت‌ها) شامل داکتیلیت و آنزیت هستند. داکتیلیت در بیش از ۳۰٪ موارد روی می‌دهد؛

میزان هیپرپلازی و سلولاریته در آن تا حدی کمتر از RA است. همان‌گونه که در بالا درباره AS گفته شد، الگوی عروقی سینوویوم در PsA، مستقل از مدت بیماری، عموماً بزرگتر و پیچ‌خورده‌تر از الگوی مربوطه در RA است. برخی از مطالعات دلالت بر آن دارند که تمایل به فیبروز سینوویال در PsA بیشتر است. برخلاف RA، در PsA آنزیت بارز (با هیستولوژی شبیه از آن سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها) دیده می‌شود.

بیماری‌زایی

PsA تقریباً به طور قطعی روندی با واسطه ایمنی است و احتمالاً مکانیسم‌های بیماری‌زایی آن با پسوریازیس مشترک‌اند. در سینوویوم PsA هیپرپلازی لایه پوششی، ارتشاح منتشر با سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژها، و سلول‌های واجد گیرنده NK، تنظیم در سطح بالاتر^۱ گیرنده‌های مکان‌دهنده لکوسیت، و تکثیر نوتروفیل‌ها همراه با روند آنژیوژنز (رگ‌زایی) دیده می‌شود. زیرگونه‌های سلول T که ترازد دودمانی یافته‌اند، فراوانند و در هم پوست و هم سینوویوم یافت شده‌اند. اعتقاد بر آن است که سلول‌های دندرتی پلاسماستیتوئید نقشی کلیدی در پسوریازیس دارند، و شواهدی مبنی بر نقش آنها در آرتریت پسوریازیسی وجود دارند. ظهور بیش از حد^۲ و وافر سیتوکین‌های التهاب‌زا در سینوویوم یافت می‌شود، و رنگ‌آمیزی بافت سینوویال ظهور بیش از حد سیتوکین‌های مشتق از منوسیت مانند پروتئین وابسته به میلویید (S100A8/A9) را نشان می‌دهد. انترفرن γ ، $TNF-\alpha$ ، و $IL-1\beta$ ، ۲، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۳، و ۱۵- در سینوویوم یا مایع سینوویال PsA یافت می‌شوند. سیتوکین‌های مشتق از $TH17$ نقش مهمی در PsA دارند؛ این نکته با توجه به نقش ارتباط ژنتیکی بیماری با ژن‌های موجود در محور $IL-12/IL-23$ و پاسخ درمانی بیماری به یک آنتی‌بادی ضد زیرواحد مشترک p40 در IL ‌های ۱۲ و ۲۳، مشخص می‌شود (به ادامه بحث توجه شود). سلول‌های $TH17$ در عصاره درم در ضایعات پسوریازیسی و مایع سینوویال بیماران مبتلا به PsA یافت شده‌اند. اکثر این سلول‌های T $CD4+$ $IL-17+$ ، از فنوتیپ حافظه‌ای ($CD4RO[+]CD45RA[-]CD11a[+]$) هستند. بیماران مبتلا به PsA افزایش قابل توجهی در [شمار] پیش‌سازهای استئوکلاستی در خون محیطی و میزان فعال‌گر

1- upregulation

2- overexpression

3- Wright

4- Moll

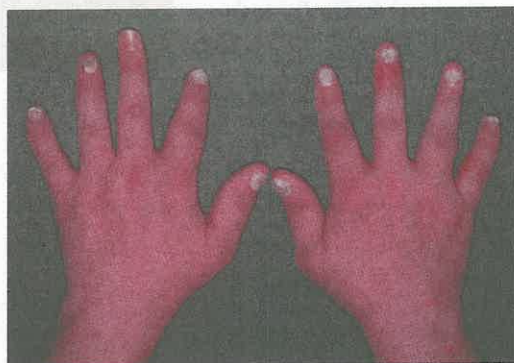
5- arthritis mutilans

می‌تواند مبتلا شود. آرتروپاتی محور بدن بدون درگیری محیطی در تقریباً ۵٪ بیماران مبتلا به PsA یافت می‌شود. این اختلال ممکن است از نظر بالینی از AS نهانزاد غیرقابل تشخیص باشد، اگرچه درگیری بیشتر گردن و درگیری کمتر مهره‌های سینه‌ای - کمری مشخص‌کننده آن است، و تغییرات ناخن در AS نهانزاد یافت نمی‌شوند. درصد اندکی از مبتلایان به PsA آرتریت خورنده دارند، که در آن کوتاه‌شدگی گسترده انگشتان («تلسکوپی شدن») - گاه همراه با آنکیلوز و همکشی در سایر انگشتان - می‌تواند وجود داشته باشد.

شش الگوی درگیری ناخن شناسایی شده‌اند: حفره‌دار شدن^۱، پیدایش شیارهای افقی، اونیکولیز، تغییر رنگ مایل به زرد حاشیه‌های ناخن، هیپرکراتوز دیستروفیک، و آمیزه‌هایی از این یافته‌ها. سایر تظاهرات خارج مفصلی اسپوندیلوآرتریت‌ها شایع هستند. درگیری چشم (کونژکتیویت یا یووئیت) در ۳۳-۷٪ مبتلایان به PsA گزارش می‌شود. برخلاف یووئیت همراه با AS، یووئیت در PsA در موارد بیشتری دوطرفه، مزمن و یا خلفی است. نارسایی دریچهٔ آئورت در کمتر از ۴٪ بیماران، معمولاً پس از بیماری دیرپا، یافت شده است.

برآوردهای بسیار متفاوتی از پی‌آمد بالینی در PsA گزارش شده‌اند. در بدترین حالت، PsA شدید همراه با آرتریت خورنده بالقوه دست‌کم به اندازهٔ RA شدید فلج‌کننده و در نهایت کشنده است. با این حال، برخلاف RA، بسیاری از بیماران مبتلا به PsA پسرفت‌هایی گذرا را تجربه می‌کنند. در مجموع، بیماری ساینده^۲ در بیشتر بیماران ایجاد می‌شود، بیماری پیشرونده همراه با دفرمیتی و ناتوانی شایع است، و در برخی از مطالعات وسیع انتشاریافته میزان مرگ‌ومیر نسبت به جمعیت عمومی بسیار بالاتر بوده است. به نظر می‌رسد که میزان مرگ ناشی از اختلالات قلبی - عروقی در بیماری پسوریازیس بیشتر باشد.

هم پسوریازیس و هم آرتروپاتی مربوطه که همراه با HIV دیده می‌شوند، تمایل دارند که شدید باشند و می‌توانند در جمعیت‌هایی روی دهند که نزد آنان افراد غیرآلوده پسوریازیس بسیار اندکی دارند. آرتروپاتی شدید، داکتیلیت و تخریب به سرعت پیشروندهٔ مفصل دیده می‌شوند، اما درگیری محور بدن بسیار نادر است. از این بیماری با درمان



شکل ۳-۳۸۴ ضایعات مشخصهٔ آرتریت

پسوریازیس. التهاب در مفاصل DIP (دست چپ پنجم، چهارم، دوم؛ دست راست سوم و پنجم) و مفاصل PIP (دست چپ دوم؛ دست راست دوم، چهارم و پنجم) بارز و مشخص است. داکتیلیت در انگشت دوم و شست دست چپ، همراه با تلسکوپی شدن بارز انگشت دوم دست چپ، وجود دارد. دیستروفی ناخن (هیپرکراتوز و اونیکولیز) همه انگشتان دست به جز انگشت سوم دست چپ (تنها انگشت بدون آرتریت) را مبتلا می‌کند.

آنتزیت و تنوسینوئیت نیز شایعند و احتمالاً در بیشتر بیماران وجود دارند، اگرچه اغلب در معاینهٔ فیزیکی تشخیص داده نمی‌شوند. کوتاه‌شدگی انگشتان به دلیل استئولیز زمینه‌ای به ویژه مشخصهٔ PsA است (شکل ۳-۳۸۴)، و در مقایسه با RA تمایل بسیار بالاتری برای آنکیلوز هم فیبرو و هم استخوانی در مفاصل کوچک وجود دارد. آنکیلوز سریع یک یا چند مفصل PIP در اوایل سیر بیماری ناشایع نیست. درد و خشکی کمر و گردن نیز در PsA شایعند.

آرتروپاتی محدود به مفاصل DIP در تقریباً ۵٪ موارد روی می‌دهد. تغییرات ناخنی همراه در انگشتان مبتلا تقریباً همواره وجود دارند. این مفاصل در سایر الگوهای PsA نیز اغلب مبتلا هستند. تقریباً ۳۰٪ بیماران اولیگوآرتریت نامتقارن دارند. این الگو غالباً یک زانو یا یک مفصل بزرگ دیگر با تعدادی از مفاصل کوچک در انگشتان دست یا پا را مبتلا می‌کند (اغلب همراه با داکتیلیت). پلی آرتریت متقارن در تقریباً ۴۰٪ بیماران مبتلا به PsA در زمان رجوع بیمار روی می‌دهد. این اختلال از نظر مفاصل مبتلا ممکن است از RA غیرقابل تشخیص باشد، اما سایر تظاهرات مشخصهٔ PsA نیز معمولاً وجود دارند. تقریباً هر مفصل محیطی

1- telescoping
3- erosive

2- pitting

ضد تروروپروسی پیش‌گیری می‌شود، یا این که بیماران به درمان مذکور به خوبی پاسخ می‌دهند.

یافته‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک

هیچ آزمون آزمایشگاهی وجود ندارد که برای PsA جنبه تشخیصی داشته باشد. ESR و CRP اغلب افزایش می‌یابند. درصد اندکی از بیماران ممکن است تیترا پایین فاکتور روماتوئید یا آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای داشته باشند. حدود ۱۰٪ بیماران آنتی‌بادی‌های ضد CCP دارند. در صورت وجود پسوریازیس شدید و گسترده، اسید اوریک ممکن است بالا برود. HLA-B27 در ۷۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به درگیری محور بدن، ولی در $\geq 20\%$ بیماران مبتلا به درگیری فقط مفاصل محیطی، یافت می‌شود.

آرتروپاتی‌های محیطی و محوری در PsA شماری از نماهای رادیوگرافیک را نشان می‌دهند که آنها را از به ترتیب RA و AS متمایز می‌کنند. ویژگی‌های PsA محیطی عبارت‌اند از: درگیری DIP، شامل دفرمیتی کلاسیک «قلم در جام»؛ ساییدگی‌های حاشیه‌ای همراه با تکثیر استخوانی مجاور آن («ریش‌ریش شدن»)^۲؛ آنکیلوز مفاصل کوچک؛ استئولیز استخوان بند انگشت و کف دست، همراه با تلسکوپی شدن انگشتان؛ و پریوستیت و استخوان جدید تکثیری در مناطق آنتزیت. ویژگی‌های PsA محوری عبارت‌اند از: ساکروایلئیت نامتقارن؛ در مقایسه با AS نهان‌اند، آرتزیت کمتر در مفصل زیگماوآپوفیزیال، وجود سن‌دسموفیت‌های حجیم، غیرحاشیه‌ای و «ویرگول» شکل، که در مقایسه با سن‌دسموفیت‌های حاشیه‌ای AS از تعداد، تقارن و ظرافت کمتری برخوردارند؛ هیپری‌اُستوز کُرکی (پرزدار) بر روی بخش قدامی تنه مهره‌ها؛ درگیری شدید مهره‌های گردنی، همراه با تمایل به نیمه دررفتگی اطلس - آسه اما درگیر نشدن نسبی مهره‌های سینه‌ای - کمری؛ و استخوانی شدن اطراف مهره‌ای. اولتراسون و MRI هر دو آنتزیت و افوزیون‌های غلاف تاندون را که ارزیابی‌شان در معاینه فیزیکی می‌تواند دشوار باشد، به آسانی نمایان می‌سازند. یک بررسی از طریق MRI که اخیراً بر روی ۶۸ بیمار مبتلا به PsA انجام شد، ساکروایلئیت را در ۳۵٪ موارد نشان داد (بدون ارتباط با B27 ولی در تطابق با محدودیت حرکت مهره‌ها).

جدول ۲-۳۸۴

معیارهای CASPAR (معیارهای طبقه‌بندی آرتزیت پسوریازیس)^۱

برای تطابق با معیارهای CASPAR، بیمار باید دارای بیماری التهابی مفصل (مفصل، مهره، یا آنتز) همراه با دست کم ۳ امتیاز در هر یک از موارد پنج‌گانه زیر باشد:

۱. شواهد پسوریازیس فعلی^۲، سابقه شخصی پسوریازیس، یا سابقه خانوادگی پسوریازیس^۳
۲. دیستروپی تبیک پسوریازیس ناخن^۴ که در معاینه فیزیکی فعلی دیده شود
۳. نتیجه منفی آزمون فاکتور روماتوئید
۴. داکتیلیت فعلی^۵ یا سابقه داکتیلیت که توسط روماتولوژیست ثبت شده باشد
۵. شواهد رادیوگرافیک تشکیل استخوان جدید جنب‌مفصلی^۶ در پنجه دست یا پا

۱- ویژگی ۹۹٪ و حساسیت ۹۱٪.

۲- پسوریازیس فعلی ۲ امتیاز می‌گیرد؛ همه تظاهرات دیگر ۱ امتیاز می‌گیرند.

۳- بیماری پسوریازیس پوست بدن یا سر موجود در زمان معاینه، به تأیید روماتولوژیست یا درماتولوژیست.

۴- سابقه پسوریازیس در یکی از بستگان درجه یک یا دو.

۵- اونیکولیز، حفره‌دار شدن، یا هیپرکراتوز.

۶- تورم کل یک انگشت.

۷- روند استخوان‌سازی (استخوانی شدن) با حدود نامشخص نزدیک کناره‌های مفصل، به جز تشکیل استئوفیت.

تشخیص

معیارهای طبقه‌بندی PsA [معیارهای طبقه‌بندی آرتزیت پسوریازیس (CASPAR)] در سال ۲۰۰۶ معرفی و با استقبال گسترده‌ای روبرو شدند (جدول ۲-۳۸۴). حساسیت و ویژگی آنها بیش از ۹۰٪ است، و این معیارها برای تشخیص زودرس سودمندند. این معیارها بر اساس تاریخچه، وجود پسوریازیس، نشانه‌ها و علائم مشخصه مفاصل محیطی یا مهره‌ای، و یافته‌های حاصل از تصویربرداری قرار دارند. هنگامی که آرتزیت مقدم بر پسوریازیس است، پسوریازیس تشخیص داده نشده یا پنهان است، یا درگیری مفصل شباهت زیادی به شکل دیگری از آرتزیت دارد، تشخیص می‌تواند تردیدآمیز و دشوار باشد. در هر بیمار با یک تشخیص آرتروپاتی التهابی بدون تشخیص، PsA به شدت باید مورد ظن باشد. تاریخچه بیمار باید شامل پرس‌وجو

golimumab دیده شده است. بسیاری از بیمارانی که به این درمان پاسخ دادند، به بیماری دیرپا که به کلیه درمان‌های پیشین مقاوم بود و نیز بیماری پوستی شدید مبتلا بودند. پاسخ بالینی در این بیماری اغلب شدیدتر از RA است، و کندشدن (تأخیر) پیشرفت بیماری در رادیوگرافی نشان داده شده است. تأثیر اضافی بالقوه متوترکسات نسبت به داروهای ضد TNF در PsA هنوز نامشخص باقی مانده است. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، نکته تناقض آمیز آن است که مواردی از تشدید یا پیدایش اولیهٔ پسوریازیس، معمولاً از نوع پوستولی در کف دست و پا، بر اثر درمان ضد TNF [برای تعدادی از بیماری‌ها] گزارش شده‌اند. با وجود این، در برخی از این موارد درمان می‌تواند ادامه یابد.

austekinumab که یک آنتی‌بادی تک‌دومانی بر ضد زیرواحد مشترک p40 در IL-23 و IL-12 است، درمان مؤثری برای پسوریازیس است و در تجارب بالینی در PsA نویدبخش بوده است. سایر داروهای جدیدتر که تأثیر خوبی بر پسوریازیس و PsA هر دو داشته‌اند، شامل داروهای مسیر ضد IL-17، همانند secukinumab و brodalumab، و یک مهارگر خوراکی فسفودی‌استراز ۴- به نام apremilast هستند. اطلاعات مربوط به مهارگر خوراکی Jak (tofacitinib) بسیار محدود ولی امیدبخش بوده‌اند.

درمان‌های دیگر PsA بر اساس داروهایی قرار داشته‌اند که در RA و یا پسوریازیس کارایی داشته‌اند. تا این اواخر، داده‌های حاصل از مطالعات بالینی کنترل‌شده دال بر تأثیر بالینی متوترکسات با دوز ۲۵-۱۵ mg در هفته و سولفاسالازین (که معمولاً با دوز ۳-۲ g در روز تجویز می‌شود) نسبتاً محدود بوده‌اند، ولی هیچکدام از آنها به طور مؤثر پیشرفت بیماری مفصلی ساییده را متوقف نمی‌کند. یک کارآزمایی اخیر دو سو کور که به ارزیابی متوترکسات ۱۵mg هفتگی در PsA پرداخته بود، هیچ فایده‌ای را در التهاب با زمینه مفصلی نشان نداد، ولی امتیاز مربوط به وضعیت کلی بیماری و نیز امتیاز ضایعات پوستی از نظر بیمار و فرد ارزیاب هر دو بهبود یافتند. سایر داروهای مؤثر در پسوریازیس که برای PsA مفید گزارش شده‌اند عبارت‌اند از سیکلوسپورین، مشتقات اسید ریتینوئیک، و پسورالن به اضافه پرتو فرابنفش (PUVA) A. دربارهٔ کارایی طلا و داروهای ضد مالاریا، که

دربارهٔ وجود پسوریازیس در او و اعضای خانواده‌اش باشد. باید از بیماران درخواست شود که برای معاینهٔ فیزیکی برهنه شوند، و ضایعات شبیه پسوریازیس باید در پوست سر، گوش‌ها، ناف و چین‌های سרینی به اضافهٔ مناطق دسترس‌پذیرتر مورد جستجو قرار گیرند، و ناخن‌های انگشتان دست و پا باید به دقت معاینه شوند. نشانه‌ها یا علائم مربوط به درگیری محور بدن، داکتیلیت، آنتزیت، آنکیلوز، الگوی درگیری مفصل، و تغییرات رادیوگرافیک مشخصه می‌توانند سرنخ‌های سودمندی باشند. تشخیص افتراقی شامل کلیهٔ اشکال دیگر آرتریت است که می‌توانند همزمان در افراد مبتلا به پسوریازیس رخ دهند. تشخیص‌های افتراقی درگیری منفرد DIP محدودند. استئوآرتریت (گره‌های هپردن) معمولاً غیرالتهابی است؛ نقرس درگیرکنندهٔ بیش از یک مفصل DIP اغلب مناطق دیگر را مبتلا می‌کند و می‌تواند با توفوس همراه باشد؛ بیماری بسیار نادر رتیکولوهیستوسیتوز چندمرکزی سایر مفاصل را مبتلا می‌کند و دارای ندول‌های پوستی مشخصهٔ کوچک مرواریدگونه و درخشان در اطراف ناخن است؛ و بیماری ناشایع استئوآرتریت التهابی، همانند سایر بیماری‌ها، فاقد تغییرات ناخنی PsA است. رادیوگرافی می‌تواند در کلیهٔ این موارد و در تمایز اسپوندیلیت پسوریازیدی و AS نهان‌زاد از هم سودمند باشد. گفته می‌شود که سابقهٔ ضربه به یک مفصل مبتلا پیش از شروع آرتریت در PsA نسبت به سایر انواع آرتریت در موارد بیشتری یافت می‌شود؛ این نکته شاید نشانگر پدیدهٔ کوبرن^۱ باشد که طی آن ضایعات پوستی پسوریازیدی می‌توانند در مناطق ضربه به پوست بروز یابند.

درمان آرتریت پسوریازیدی

ایده‌آل آن است که درمان هماهنگ و همپایه، پوست و مفاصل هر دو را در PsA هدف قرار دهد. همان‌گونه که در بالا برای AS شرح داده شد، استفاده از داروهای ضد TNF- α انقلابی در درمان PsA ایجاد کرده است. برطرف شدن سریع و قابل ملاحظهٔ هم آرتریت و هم ضایعات پوستی در بررسی‌های کنترل‌شدهٔ راندومیزهٔ وسیع بر روی adalimumab, infliximab, etanercept و

در RA به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند، در PsA اختلاف نظر وجود دارد. بر اساس یک مطالعه کنترل شده راندومیزه، لفلونومید (مهارگر پیریمیدین سنتتاز) در پسوریازیس و آرتریت پسوریازیدی هر دو سودمند است. کلیه این درمان‌ها نیازمند پایش (زیر نظرگیری) دقیق هستند. درمان سرکوبگر ایمنی را می‌توان در PsA ی مرتبط با HIV در صورتی که عفونت HIV به خوبی مهار گردد، با احتیاط به کار گرفت.

اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته و اسپوندیلوآرتریت با شروع در دوره جوانی

بسیاری از بیماران، معمولاً نوجوانان، با برخی تظاهرات یکی یا تعداد بیشتری از اسپوندیلوآرتریت‌هایی که در بالا شرح داده شدند رجوع می‌کنند. تا همین اواخر، بیماری این افراد اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته، یا صرفاً اسپوندیلوآرتریت، خوانده می‌شد (طبق معیارهای «گروه اروپایی مطالعه اسپوندیلوآرتروپاتی» در سال ۱۹۹۱). برای نمونه، یک بیمار ممکن است با سینوویت التهابی یک زانو، تاندنیت آشیل، و داکتیلیت یک انگشت رجوع کند. برخی از این بیماران ممکن است ReA داشته باشند که عفونت آغازگر مربوط به آن از نظر بالینی خاموش (بی‌علامت) باقی می‌ماند. در برخی از سایر موارد این اختلال، بیمار بعداً مبتلا به بیماری التهابی روده یا پسوریازیس یا روندی می‌شود که در نهایت واجد معیارهای اسپوندیلیت آنکیلوزان خواهد شد. این تشخیص SpA تمایز نیافته معمولاً به بیماران مبتلا به کمردرد التهابی که واجد معیارهای تعدیل شده نیویورک برای AS بودند نیز، اطلاق می‌شد. بیشتر این بیماران اکنون در مقوله جدید SpA ی محوری جای داده و طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۳۸۴-۱).

همانند معیارهای طبقه‌بندی برای نشانه‌های مربوط به محور بدن، ASAS اخیراً معیارهایی را برای SpA ی محیطی ارائه کرده است. این معیارها جهت عدم شمول (رد) بیماران مبتلا به نشانه‌های محوری طراحی شده‌اند، و بدین ترتیب جمعیت بیماران مبتلا به SpA را به زیرگروه‌های محوری و منحصراً محیطی تقسیم می‌کنند. این معیارها در

معیارهای ASAS برای

جدول ۳-۳۸۴

اسپوندیلوآرتریت محیطی^a

آرتریت ^b	یا به اضافه	آنتزیت
یک یا چند تا از موارد زیر:		
● یوئیت		
● پسوریازیس		
● بیماری کرون یا کولیت اولسراتیو (زخم‌گین)		
یا دو یا چند تا از موارد زیر:		
● آرتریت		
● آنتزیت		
● داکتیلیت		
● سابقه کمردرد التهابی		
● سابقه خانوادگی SpA		

a. حساسیت ۷۹/۵٪، ویژگی ۸۳/۳٪.

b. آرتریت محیطی، به طور معمول عمدتاً در اندام تحتانی و/یا غیرمتمارن.

جدول ۳-۳۸۴ نشان داده شده‌اند.

تقریباً نیمی از مبتلایان به اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته HLA-B27 - مثبت هستند، و بنابراین فقدان B27 برای اثبات یا رد تشخیص سودمند نیست. در موارد خانوادگی، که با فراوانی بسیار بیشتری B27 - مثبت هستند، بیماری اغلب در نهایت به سمت AS کلاسیک پیش می‌رود.

در اسپوندیلوآرتریت با شروع در دوره جوانی، که در سن ۱۶-۷ سالگی، بیشتر در پسران (۸۰-۶۰٪) روی می‌دهد، نحوه تشخیص تظاهر بیماری عبارت است از یک اولیگوآرتریت غیرمتمارن عمدتاً اندام تحتانی و آنتزیت بدون تظاهرات خارج مفصلی. میزان شیوع B27 در این اختلال، که سندرم SEA^۱ (آنتروپاتی و آرتروپاتی سرونگاتیو) نامیده شده است، تقریباً ۸۰٪ است. بسیاری از - ولی نه همه - این بیماران به‌سوی پیدایش اسپوندیلیت آنکیلوزان در اواخر دوره بلوغ یا دوره بزرگسالی پیش می‌روند.

درمان اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته شبیه از آن سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها است. پاسخ به درمان ضد TNF-α، به اثبات رسیده است، و به کارگیری این درمان در موارد شدید و پابرجای بیماری که به سایر درمان‌ها پاسخ نمی‌دهند الزام دارد.

آرتریت محیطی یا IBD به تنهایی یافت می‌شود. سه آلل از ژن *NOD2/CARD15* بر روی کروموزوم ۱۶ نزد تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به CD یافت شده‌اند. این آلل‌ها با خود اسپوندیلوآرتریت‌ها به تنهایی ارتباط ندارند. اما، آنها در (۱) بیماران مبتلا به CD که ساکروایلئیت دارند نسبت به آنانی که این عارضه را ندارند، و (۲) بیماران مبتلا به SpA که ضایعات التهابی مزمن روده دارند نسبت به آنانی که هیستولوژی روده‌شان طبیعی است، با فراوانی بسیار بیشتری یافت می‌شوند. این ارتباطات مستقل از HLA-B27 هستند. علاوه بر *NOD2* بیش از ۱۰۰ ژن دیگر مرتبط با CD، UC یا هر دو یافت شده‌اند، و حدود ۲۰ تا از آنها با AS نیز ارتباط دارند.

آسیب شناسی

اطلاعات موجود دربارهٔ آرتریت محیطی مرتبط با IBD بر یک هیستولوژی سینوویال مشابه سایر اسپوندیلوآرتریت‌ها دلالت دارند. همراهی با آرتروپاتی هیستولوژی روده را در UC یا CD تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (فصل ۳۵۱). ضایعات التهابی تحت بالینی در کولون و بخش دیستال ایلئوم همراه با اسپوندیلوآرتریت تحت عنوان حاد یا مزمن طبقه‌بندی شده‌اند. اولی شبیه آرتریت باکتریایی حاد است، و در آن طرح ساختمانی تا حد زیادی دست نخورده است و در لامینا پروپریا ارتشاح نوتروفیلی وجود دارد. دومی شبیه ضایعات CD است، و در آن اضمحلال پرزها و چاله‌های^۱ روده، تشکیل زخم‌های شبه‌آفت و ارتشاح سلول تک‌هسته‌ای در لامینا پروپریا وجود دارد.

بیماری‌زایی

IBD و اسپوندیلوآرتریت هر دو بیماری‌های با واسطهٔ ایمنی هستند، اما مکانیسم‌های بیماری‌زای اختصاصی در حد اندکی شناخته شده‌اند، و ارتباط میان آن دو مبهم است. ژنتیک مشترک آشکارا نشانگر مکانیسم‌های بیماری‌زای مشترک است. تعدادی از مدل‌های مربوط به چوندگان که واجد آشفتگی‌های مختلف ایمنی هستند، IBD و آرتریت هر دو را نشان می‌دهند. شواهد گوناگون دلالت بر رفت‌وآمد لکوسیت‌ها میان روده و مفصل دارند. مشخص شده است که

از کتب درسی و مجلات موجود طب کودکان باید برای کسب اطلاعات دربارهٔ درمان اسپوندیلوآرتریت با شروع در دورهٔ جوانی استفاده کرد.

آرتریت آنروپاتیک

زمینهٔ تاریخی

یک ارتباط میان آرتریت و IBD در دههٔ ۳۰ میلادی مشاهده شد. ارتباط مذکور با مطالعات اپیدمیولوژیک در دهه‌های ۵۰ و ۶۰ بیشتر روشن شد و در دههٔ ۷۰ در مقولهٔ اسپوندیلوآرتریت‌ها جای گرفت.

اپیدمیولوژی

هر دو شکل شایع IBD، یعنی کولیت اولسراتیو (UC) و بیماری کرون (CD) (فصل ۳۵۱)، با اسپوندیلوآرتریت همراهند. میزان تخمینی شیوع UC و CD هر دو ۰٫۰۵-۰٫۱٪ است، و تصور می‌شود که میزان بروز هریک از آنها در دهه‌های اخیر افزایش یافته باشد. AS و آرتریت محیطی هر دو با UC و CD همراهند. در فراوانی (شیوع) تخمینی این همراهی‌ها تنوع زیادی گزارش شده است. در مطالعات اخیر، AS در ۱۰-۱٪، و آرتریت محیطی در ۵۰-۱۰٪ بیماران مبتلا به IBD تشخیص داده شد. کمردرد التهابی و آنتزوپاتی شایعند، و بسیاری از بیماران در روش‌های تصویرسازی ساکروایلئیت دارند.

تصور می‌شود که میزان شیوع UC یا CD در بیماران مبتلا به AS ۵-۱۰٪ باشد. با این حال، بررسی بیماران گزینش‌نشدهٔ مبتلا به اسپوندیلوآرتریت از طریق ایلوکولونوسکوپی نشان داده است که یک‌سوم تا دوسوم بیماران مبتلا به AS التهاب تحت‌بالینی روده دارند که در بررسی ماکروسکوپی یا هیستولوژیک مشخص و بارز است. این ضایعات در بیماران مبتلا به اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته یا ReA (کسب‌شده از راه روده و دستگاه ادراری - تناسلی هر دو) نیز، یافت شده‌اند.

هم UC و هم CD تمایل به تجمع خانوادگی دارند، و این حالت در CD بیشتر است. ارتباطات با HLA ضعیف و بی‌ثبات (ناپایدار) بوده‌اند. HLA-B27 نزد ۷۰٪ مبتلایان به IBD و AS، اما نزد حداکثر ۱۵٪ مبتلایان به IBD و

لکوسیت‌های مخاطی در مبتلایان به IBD از طریق چندین مولکول اتصال مختلف، با تمایل بالا به تشکیلات عروقی سینوویال متصل می‌شوند. ماکروفاژهای ظاهرکننده CD163 در ضایعات التهابی هم روده و هم سینوویوم در اسپوندیلوآرتریت‌ها نمایان هستند.

تظاهرات بالینی

AS همراه با IBD از نظر بالینی از AS نهان‌زاد غیرقابل تشخیص است. این اختلال مسیری مستقل از بیماری روده را طی می‌کند، و در بسیاری از بیماران (گاه سال‌ها) پیش از آغاز IBD روی می‌دهد. آرتریت محیطی نیز می‌تواند پیش از شروع بیماری آشکار روده آغاز شود. طیف آرتریت محیطی شامل موارد زیر است: حملات حاد خودمحدودشوندهٔ اولیگوآرتریت که اغلب همزمان با عودهای IBD روی می‌دهند، و آرتریت چندمفصلی مزمن‌تر و متقارن که سیری مستقل از فعالیت IBD را پیش می‌گیرد. الگوهای درگیری مفصل در UC و CD مشابه هستند. در مجموع، سایدگی‌ها و دفرمیتی‌ها در آرتریت محیطی مرتبط با IBD شایعند، و جراحی مفصل به ندرت مورد نیاز است. آرتریت تخریبی منفرد هیپ یک عارضهٔ نادر CD (ظاهراً جدا از نکروز استخوانی و آرتریت سپتیک) است. داکتیلیت و آنتزوپاتی گاه یافت می‌شوند. علاوه بر حدود ۲۰٪ مبتلایان به IBD همراه با اسپوندیلوآرتریت، درصد مشابهی از بیماران دارای دردهای مفصلی یا نشانه‌های فیبرومیالژی هستند.

علاوه بر آرتروپاتی، سایر تظاهرات خارج روده‌ای IBD (شامل یووئیت، پیودرما گانگرنوزوم، اریتما ندوزوم، و چماقی‌شدن^۱ انگشتان دست) دیده می‌شوند، که همگی در CD تاحدی شایع‌تر از UC هستند. یووئیت تظاهراتی مشترک با آنچه دارد که در بالا برای یووئیت مرتبط با PsA توصیف شد.

یافته‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک

یافته‌های آزمایشگاهی منعکس‌کننده تظاهرات التهابی و متابولیک IBD هستند. مایع مفصلی معمولاً دست‌کم در حد خفیف ماهیت التهابی دارد. ۷۰-۳۰٪ بیماران مبتلا به AS و IBD حامل ژن HLA-B27 هستند (در مقایسه با بیش از ۸۵٪ بیماران که فقط AS دارند و ۷۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به

AS و پسوریازیس). بنابراین، AS قطعی یا احتمالی در یک فرد B27- منفی در غیاب پسوریازیس باید جستجویی برای IBD پنهان را برانگیزد. تغییرات رادیوگرافیک در اسکلت محوری بدن همان‌هایی هستند که در AS بدون عارضه یافت می‌شوند. سایدگی‌ها در آرتریت محیطی ناشایعند ولی می‌توانند ایجاد شوند (به ویژه در مفاصل متاتارسوفالانژیال). بیماری منفرد تخریبی هیپ توصیف شده است.

تشخیص

اسهال و آرتریت هر دو اختلالات شایعی هستند که به دلایل گوناگون می‌توانند با هم روی دهند. آرتریت واکنشی و آرتریت مرتبط با IBD، وقتی از نظر اتیوپاتوزنیک [یا این بیماری] مرتبط باشند، شایع‌ترین علل هستند. علل نادر شامل بیماری سلیاک، سندرم‌های قوس کور، و بیماری ویپل هستند. در بیشتر موارد، تشخیص به بررسی بیماری روده بستگی دارد.

درمان آرتریت آنتروپاتیک

درمان CD با استفاده از داروهای ضد TNF بهبود یافته است. certolizumab، adalimumab، infliximab و pegol در ایجاد و حفظ (تداوم) پسرقت بالینی در CD مؤثرند، و infliximab در CD فیسستول‌دهنده خود را مؤثر نشان داده است. آرتریت ناشی از IBD نیز به این داروها پاسخ می‌دهد. هم‌چنین، سایر درمان‌های IBD، شامل سولفاسالازین و داروهای مربوطه، گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، و داروهای سرکوبگر ایمنی، معمولاً برای آرتریت محیطی همراه مفیدند. NSAIDها عموماً سودمندند و به خوبی تحمل می‌شوند، اما می‌توانند حملات شعله‌وری IBD را برانگیزند. همان‌گونه که بیشتر در مورد پسوریازیس گفته شد، موارد نادری از IBD (چه UC و چه CD) ظاهراً به دنبال درمان ضد TNF (معمولاً etanercept)، که برای هر یک از بیماری‌های مختلف مفصلی تجویز شده است، ایجاد شده‌اند.

تعریف

واسکولیت یک روند بالینی - آسیب‌شناختی است که با التهاب و صدمه عروق خونی مشخص می‌شود. مجرای داخلی رگ معمولاً تحت خطر و فشار قرار می‌گیرد، و این امر با ایسکمی (بی‌خونی) بافت‌هایی که توسط رگ درگیر تغذیه می‌شوند، همراه است. گروه وسیع و ناهمگنی از سندرم‌ها ممکن است ناشی از این روند باشند، زیرا عروق خونی از هر نوع، اندازه و محل (موقعیت)، ممکن است درگیر باشند. واسکولیت و پی‌آمدهای آن ممکن است تظاهر اولیه یا منفرد یک بیماری باشند؛ از طرف دیگر، واسکولیت ممکن است جزء ثانویه‌ای از یک بیماری دیگر باشد. واسکولیت ممکن است محدود به یک اندام واحد، مانند پوست، باشد یا این‌که به‌طور همزمان چندین دستگاه بدن را مبتلا کند.

طبقه‌بندی

یک تابلوی اصلی سندرم‌های واسکولیتی - به‌عنوان یک گروه - این حقیقت است که میزان زیادی ناهمگنی بین آنها وجود دارد (در عین حال که همپوشانی قابل ملاحظه‌ای بین آنها موجود است). این ناهمگنی و همپوشانی به اضافه فقدان بینشی دربارهٔ بیماری‌زایی این سندرم‌ها، موانع اصلی در برابر پیدایش یک نظام طبقه‌بندی منسجم برای این بیماری‌ها بوده‌اند. جدول ۱-۳۸۵ سندرم‌های واسکولیت اصلی را فهرست می‌کند. ویژگی‌های متمایزکننده و همپوشان (تداخل‌کننده) این سندرم‌ها در زیر مورد بحث قرار گرفته‌اند.

سندرم سینوویت، آکنه، پوستولوز، هیپراستوز، و آستیت (SAPHO) با گروهی از تظاهرات پوستی و عضلانی - استخوانی مشخص می‌شود. تظاهرات پوستی عبارت‌اند از پوستولوز کف دست و پا، آکنه مدور^۱، آکنه برق‌آسا^۲، و هیدرآدنیت چرکی^۳. یافته‌های عضلانی - استخوانی اصلی عبارت‌اند از هیپراستوز جناغی - ترقوه‌ای و مهره‌ای، کانون‌های مزمن راجعهٔ استئومیلیت استریل، و آرتریت محوری یا محیطی. موارد با یک یا چند تظاهر احتمالاً متداول هستند. ESR معمولاً - گاه در حد قابل ملاحظه‌ای - افزایش می‌یابد. در برخی از موارد باکتری‌ها، غالباً پروپیونی باکتریوم آکنه^۴، از نمونه‌های بیوپسی استخوان و گاه سایر مناطق کشت داده شده‌اند. در یک گروه بزرگ تحت بررسی، در ۸٪ بیماران همزمان بیماری التهابی روده وجود داشت. بیماری با B27 ارتباطی ندارد. از نظر تشخیصی اسکن استخوان یا CT - اسکن مفید است. در یک گزارش اخیر MRI، یک خوردگی شاخص قشری (کورتیکال) در گوشهٔ تنهٔ مهره در هر ۱۲ بیمار مورد بررسی وجود داشت. NSAIDها با دوز بالا ممکن است درد استخوان را برطرف کنند. تعدادی مطالعه کنترل‌نشده و گزارش مورد^۵ نشانگر درمان موفقیت‌آمیز با پامیدرونات یا سایر بیسفسفونات‌ها بوده‌اند. پاسخ به درمان ضد $TNF-\alpha$ نیز مشاهده شده است، اگرچه در تعدادی از بیماران با شعله‌وری تظاهرات پوستی همراه بوده است. درمان آنتی‌بیوتیکی طولانی‌مدت موفقیت‌آمیز نیز گزارش شده است. گزارشات اخیر نشانگر یک مکانیسم بیماری‌زایی خودالتهابی احتمالی و درمان موفقیت‌آمیز با anakinra (آنتاگونیست گیرنده IL-1) هستند.

1- a. conglobata

2- a. fulminans

3- hidradenitis suppurativa

4- Propionibacterium acnes

5- case report

6- overlap

سندرم‌های واسکولیت

جدول ۱-۳۸۵

سندرم‌های واسکولیت اولیه

گرانولومانوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)
پلی‌آنژیت میکروسکوپی
گرانولومانوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss)
واسکولیت IgA (هنوخ-شون لاین)
واسکولیت کرایوگلوبولینمیک
پلی‌آنژیت ندوزا
بیماری کازاکی
آنژیت سلول غول‌آسا
آنژیت تاکیاسو
بیماری بهجت
سندرم کوگان
واسکولیت تک‌اندامی
آنژیت لکوسیتوکلستاتی پوستی
آرتریت (arthritis) پوستی
واسکولیت اولیه دستگاه عصبی مرکزی
آنوریت منفرد

سندرم‌های واسکولیت ثانویه

واسکولیت مرتبط با علل احتمالی
واسکولیت ناشی از دارو
واسکولیت مرتبط با ویروس هیپاتیت C
واسکولیت کرایوگلوبولینمیک
واسکولیت مرتبط با ویروس هیپاتیت B
واسکولیت ناشی از سرطان
واسکولیت مرتبط با بیماری سیستمیک
واسکولیت لوپوسی
واسکولیت روماتوئیدی
واسکولیت سارکوئیدی

مکانیسم‌های بالقوه صدمه رگ در سندرم‌های واسکولیت

جدول ۲-۳۸۵

تشکیل و / یا رسوب کمپلکس ایمنی بیمارزا
واسکولیت IgA (هنوخ-شون لاین)
واسکولیت لوپوسی
بیماری سرم و سندرم‌های واسکولیت پوستی
واسکولیت کرایوگلوبولینمیک مرتبط با هیپاتیت C
واسکولیت مرتبط با هیپاتیت B
تولید آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل
گرانولومانوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)
پلی‌آنژیت میکروسکوپی
گرانولومانوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss)
واکنش‌های بیماری‌زای لنفوسیت T و تشکیل گرانولوم
آنژیت سلول غول‌آسا
آنژیت تاکیاسو
گرانولومانوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)
گرانولومانوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss)

در حالی که بقیه نمی‌توانند. احتمال دارد که شماری از عوامل در بروز نهایی یک سندرم واسکولیتی دخالت داشته باشند. این عوامل شامل استعداد ژنتیکی، قرارگیری در معرض عوامل محیطی، و مکانیسم‌های تنظیمی مرتبط با پاسخ ایمنی نسبت به برخی از آنتی‌ژن‌های خاص هستند. اگرچه تشکیل کمپلکس ایمنی، آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA)، و واکنش‌های بیماری‌زای لنفوسیت T (جدول ۲-۳۸۵) در میان مکانیسم‌های فرضی مشخص و بارز قرار دارند، ولی احتمالاً بیماری‌زایی آشکال جداگانه واسکولیت روندی پیچیده و متنوع است.

تشکیل کمپلکس ایمنی بیمارزا

رسوب کمپلکس‌های ایمنی [در جدار رگ] نخستین و پذیرفته‌شده‌ترین مکانیسم بیماری‌زای واسکولیت بود. با این حال، در بیشتر سندرم‌های واسکولیتی نقش سببی کمپلکس‌های ایمنی به روشنی تعیین نشده است. کمپلکس‌های ایمنی در گردش لازم نیست منجر به رسوب کمپلکس‌ها در عروق خونی همراه با واسکولیت متعاقب آن گردند، و بسیاری از بیماران مبتلا به واسکولیت فعال فاقد کمپلکس‌های ایمنی در گردش یا رسوب‌یافته قابل تشخیص

پاتوفیزیولوژی و بیماری‌زایی

عموماً، تصور می‌شود که بیشتر سندرم‌های واسکولیتی حداقل تا حدی با واسطه مکانیسم‌های ایمنوپاتوزنیک، که در پاسخ به برخی محرک‌های آنتی‌ژنی خاص به وقوع می‌پیوندند، ایجاد می‌شوند. اما، شواهد حامی این فرضیه در بیشتر موارد غیرمستقیم هستند و ممکن است بازتاب علائم ثانوی (معلول) در برابر علیت حقیقی باشند. افزون بر این، نامشخص است که چرا برخی از افراد می‌توانند در پاسخ به برخی از محرک‌های آنتی‌ژنی خاص واسکولیت ایجاد کنند،

جریان خون، فشار هیدروستاتیک درون رگی در رگ‌های مختلف، و بکپارچگی از پیش موجود آندوتلیوم رگ هستند.

آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA)

ANCA ها آنتی‌بادی‌هایی هستند که علیه پروتئین‌های ویژه‌ای در گرانول‌های سیتوپلاسمی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها عمل می‌کنند. این اتوانتی‌بادی‌ها نزد درصد بالایی از بیماران مبتلا به گرانولوماتوز فعال همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) و پلی‌آنژیت میکروسکوپی، و درصد پایین‌تری از بیماران مبتلا به گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) یافت می‌شوند. از آنجا که وجود ANCA و واسکولیت رگ‌های کوچک در این بیماری‌ها مشترک است، برخی از پژوهشگران آنها را در مجموع "واسکولیت وابسته به ANCA" می‌خوانند. با این حال، از آنجا که این بیماری‌ها فنوتیپ‌های بالینی منحصر به فردی دارند که در آنها ANCA ممکن است حضور نداشته باشد، ما همچنان بر این عقیده‌ایم که گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، پلی‌آنژیت میکروسکوپی، و گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) کامکان باید بیماری‌های جداگانه‌ای محسوب شوند.

۲ نوع اصلی ANCA - براساس اهداف مختلف مورد حمله آنتی‌بادی‌ها - وجود دارند. اصطلاح ANCA ی سیتوپلاسمی (cANCA) به الگوی رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی گرانولار منتشر اشاره دارد که هنگامی که آنتی‌بادی‌های سرم به نوتروفیل‌های نشانگر متصل می‌شوند، توسط میکروسکوپ فلورسان دیده می‌شود. پروتئیناز ۳ (یک سرین پروتئیناز ۲۹ کیلودالتونی خنثی که در گرانول‌های آزوروفیل نوتروفیل وجود دارد)، آنتی‌ژن اصلی cANCA است. بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به گرانولوماتوز فعال تیپیک همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) دارای آنتی‌بادی‌های قابل ردیابی بر ضد پروتئیناز ۳ هستند (به پایین رجوع شود). اصطلاح ANCA ی پری‌نوکلئار (pANCA) به الگوی رنگ‌پذیری اطراف هسته‌ای یا هسته‌ای لوکالیزه‌تر نوتروفیل‌های نشانگر اشاره دارد. هدف اصلی pANCA آنزیم میلوپراکسیداز است؛ سایر اهدافی که می‌توانند در

هستند. هویت آنتی‌ژن حقیقی موجود در کمپلکس ایمنی، فقط در مواردی نادر در سندرم‌های واسکولیتی تعیین شده است. در این زمینه، آنتی‌ژن هپاتیت B در کمپلکس‌های ایمنی در گردش و رسوب‌یافته هر دو در زیرگروهی از بیماران واجد تظاهرات یک واسکولیت سیستمیک، غالباً پلی‌آرتریت ندوزا، تشخیص داده شده است (به مبحث «پلی‌آرتریت ندوزا» رجوع شود). واسکولیت کرایوگلوبولینمیک قویاً با عفونت ویروس هپاتیت C همراه است؛ ویروس‌های هپاتیت C و کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی مربوط به ویروس هپاتیت C در cryoprecipitate های این بیماران یافت شده‌اند (به مبحث "واسکولیت کرایوگلوبولینمیک" رجوع شود).

مکانیسم‌های صدمه بافتی در واسکولیت با واسطه کمپلکس ایمنی، مشابه آنهایی هستند که برای بیماری سرم توصیف شدند. در این مدل، کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در صورت مازاد آنتی‌ژن تشکیل می‌شوند و در دیواره‌های رگ رسوب می‌یابند (نفوذپذیری این دیواره‌ها توسط آمین‌های وازواکتیو مانند هیستامین، برادی‌کینین و لکوترین‌های آزادشده از پلاکت‌ها یا از ماست سل‌ها در نتیجه مکانیسم‌هایی که IgE آغازگر آنها است، افزایش یافته است). رسوب کمپلکس‌ها منجر به فعال شدن اجزای کمپلمان، به ویژه C5a، می‌شود که به شدت برای نوتروفیل‌ها کموتاکتیک است. این سلول‌ها سپس در جدار رگ ارتشاح یافته، کمپلکس‌های ایمنی را فاگوسیت کرده و آنزیم‌های داخل سیتوپلاسمی خویش را آزاد می‌سازند، که به جدار رگ صدمه می‌زنند. همچنان که این روند تحت‌حادث یا مزمن می‌شود، سلول‌های تک‌هسته‌ای در جدار رگ ارتشاح می‌یابند. نتیجه و حاصل مشترک سندرم ایجادشده عبارت است از تحت فشار قرار گرفتن مجرای داخلی رگ همراه با تغییرات ایسکمیک در بافت‌هایی که توسط رگ درگیر تغذیه می‌شوند. متغیرهای مختلفی می‌توانند توجه‌گر آن باشند که چرا فقط انواع خاصی از مجموعه‌های ایمنی واسکولیت ایجاد می‌کنند و چرا در هر بیمار فقط رگ‌های خاصی مبتلا می‌شوند. این متغیرها شامل توانایی دستگاه رتیکولوآندوتلیال در پاکسازی مجموعه‌های در گردش از خون، اندازه و ویژگی‌های فیزیکی - شیمیایی کمپلکس‌های ایمنی، میزان نسبی آشفستگی و تلاطم (turbulence)

رنگ‌آمیزی یک الگوی pANCA ایجاد کنند عبارت‌اند از الاستاز، کاتپسین G، لاکتوفرین، لیزوزیم، و پروتئین باکتری‌کش / افزایشنده نفوذپذیری. اما، فقط آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز به طور قانع‌کننده و قاطعانه‌ای با واسکولیت همراه بوده‌اند. گزارش شده است که آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز با درصد‌های متغیری در بیماران مبتلا به پلی‌آنژیت میکروسکوپی، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss)، گلومرولونفریت هلالی نکرروزان منفرد، و گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یافت می‌شوند (به پایین رجوع شود). یک الگوی pANCA در رنگ‌آمیزی که ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز نیست، همراه با اختلالات غیرواسکولیتی مانند بیماری‌های خودایمن روماتیسمی و غیرروماتیسمی، بیماری التهابی روده، برخی از داروهای خاص، و عفونت‌هایی مانند آندوکاردیت و عفونت‌های باکتریایی راه‌های تنفسی در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک، وجود دارد.

معلوم نیست که چرا بیماران مبتلا به این سندرم‌های واسکولیت دارای آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز یا پروتئیناز-۳ هستند یا این آنتی‌بادی‌ها چه نقشی در پاتوژنز بیماری دارند. تعدادی از مشاهدات آزمایشگاهی وجود دارند که دلالت بر مکانیسم‌های ممکن دارند که از طریق آنها این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند در پاتوژنز سندرم‌های واسکولیت نقش داشته باشند. پروتئیناز-۳ و میلوپراکسیداز در گرانول‌های آزرورفیل و لیزوزوم‌های منوسیت‌ها و نوتروفیل‌های در حال استراحت قرار دارند (جایی که آنها ظاهراً در دسترس آنتی‌بادی‌های سرم قرار ندارند). با این حال، هنگامی که نوتروفیل‌ها یا منوسیت‌ها توسط فاکتور نکروز تومور α یا انترلوکین ۱ تجهیز می‌شوند، پروتئیناز-۳ و میلوپراکسیداز به غشای سلول (جایی که می‌توانند با ANCA ی خارج سلولی وارد کنش متقابل شوند)، نقل مکان می‌کنند. سپس نوتروفیل‌ها گرانول‌های خویش را تخلیه و گونهٔ اکسیژن واکنش‌ده را تولید می‌کنند که می‌تواند صدمه بافتی ایجاد کند. افزون بر این، نوتروفیل‌های فعال شده توسط ANCA می‌توانند در لولهٔ آزمایش (in vitro) به سلول‌های آندوتلیال متصل شوند و آنها را نابود کنند. فعال‌شدگی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها توسط ANCA همچنین موجب رهایی سیتوکین‌های التهاب‌زا مانند IL-۱ و IL-۸ می‌شود.

آزمایشات انتقالی اکتباسی که در موش‌هایی انجام شده‌اند که تحت مهندسی ژنتیکی قرار گرفته‌اند، شواهد بیشتری از یک نقش بیماری‌زای مستقیم برای ANCA در لولهٔ آزمایش به دست می‌دهند. اما، برعکس، شماری از مشاهدات بالینی و آزمایشگاهی بر ضد وجود یک نقش بیماری‌زای اولیه و عمده برای ANCA هستند. بیماران ممکن است در غیاب ANCA دارای گرانولوماتوز فعال همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) باشند؛ میزان مطلق تیتراژ آنتی‌بادی به‌خوبی با فعالیت بیماری مطابقت ندارد؛ و بیماران مبتلا به گرانولوماتوز فعال همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) که در مرحلهٔ پسرفت بیماری هستند، ممکن است همچنان برای سال‌ها دارای تیتراژ بالای آنتی‌پروتئیناز-۳ (cANCA) باشند (به پایین رجوع شود).

واکنش‌های بیماری‌زای لنفوسیت T و تشکیل گرانولوم

نمای هیستوپاتولوژیک واسکولیت گرانولوماتو نشان‌دهندهٔ نقش واکنش‌های بیماری‌زای لنفوسیت T و آسیب ایمنی با واسطه سلول (cell-mediated) است. سلول‌های آندوتلیال عروقی به دنبال فعال‌شدن توسط سیتوکین‌هایی مانند IFN- γ (انترفرون γ)، قادرند مولکول‌های HLA کلاس II را ظاهر سازند. این امر به این سلول‌ها اجازه می‌دهد که در واکنش‌های ایمنولوژیکی مانند کنش متقابل با لنفوسیت‌های T CD4+ به روشی مشابه ماکروفاژهای ارائه‌کننده آنتی‌ژن، شرکت جویند. سلول‌های آندوتلیال می‌توانند انترلوکین ۱ ترشح کنند، که ممکن است لنفوسیت‌های T را فعال کند و موجب آغاز یا تسریع فرآیندهای ایمنولوژیک درجاء^۱ درون رگ خونی شود. به علاوه، انترلوکین ۱ و فاکتور نکروز تومور آلفا القاگرهای قوی مولکول شمارهٔ ۱ چسبندگی آندوتلیال - لکوسیت (ELAM-1) و مولکول شمارهٔ ۱ چسبندگی سلول عروقی (VCAM-1) هستند، که ممکن است باعث تشدید چسبندگی لکوسیت‌ها به سلول‌های آندوتلیال در دیواره رگ خونی شوند.

واسکولیت اولیه دستگاه عصبی مرکزی (CNS) وجود دارد، بایستی از اندام‌هایی که شک به درگیری آنها وجود دارد، آرترئوگرافی به عمل آید.

اصول کلی درمان. هنگامی که تشخیص یک واسکولیت مسجل شد، دربارهٔ راهبرد درمانی باید تصمیم‌گیری شود (شکل ۱-۳۸۵). اگر یک آنتی‌ژن مسئول که آغازگر روند واسکولیت است شناسایی شود، هر جا که امکان داشته باشد این آنتی‌ژن باید از میان برداشته شود. اگر واسکولیت با یک بیماری زمینه‌ای مانند یک عفونت، نئوپلاسم یا بیماری بافت همبند همراه باشد، آن بیماری بایستی تحت درمان قرار گیرد. اگر سندرم مربوطه نشانگر یک بیماری واسکولیتی اولیه باشد، درمان بایستی بر حسب نوع سندرم واسکولیت آغاز شود. رژیم‌های درمانی اختصاصی برای هر یک از سندرم‌های واسکولیت در زیر مورد بحث قرار گرفته‌اند؛ اما، برخی از اصول عمومی خاص دربارهٔ درمان باید [همواره] در نظر گرفته شوند. تصمیم‌گیری دربارهٔ درمان باید براساس مصرف رژیم‌هایی باشد که نوشته‌جانی (مقالاتی) در تأیید کارایی آنها برای آن بیماری واسکولیتی خاص وجود داشته‌اند. از آنجا که اثرات جنبی سمی بالقوهٔ برخی رژیم‌های درمانی خاص ممکن است شدید و قابل ملاحظه باشند، خطرات هر رهیافت درمانی در برابر فواید آن بایستی به دقت مورد توجه قرار گیرند. از یک سو، در بیماری‌هایی که در آنها اختلال برگشت‌ناپذیر کارکرد اندام‌های بدن و میزان بالای از کارافتادگی و مرگ‌ومیر آشکارا به اثبات رسیده است، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها و/یا سایر داروهای سرکوبگر ایمنی باید فوراً آغاز شود. گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) نمونه واسکولیت‌های سیستمیک شدید است که نیازمند چنین رویکرد درمانی‌ای هستند (به زیر رجوع شود). از سوی دیگر، هر زمان که امکان داشته باشد، از درمان شدید و خشن برای تظاهرات واسکولیتی که به ندرت منجر به اختلال برگشت‌ناپذیر کارکرد اندام‌های بدن می‌شوند و معمولاً به چنین درمانی پاسخ نمی‌دهند، بایستی خودداری شود. برای نمونه، واسکولیت پوستی

رویکرد به بیمار: اصول کلی تشخیص

تشخیص واسکولیت اغلب در هر بیمار با یک اختلال سیستمیک ناموجه درنظر گرفته می‌شود. با این حال، ناهنجاری‌های بالینی خاصی وجود دارند که هنگامی که به تنهایی یا همراه با هم وجود داشته باشند، تشخیص واسکولیت را مطرح می‌کنند. اینها شامل یورئواری قابل لمس، ارتشاحات ریوی و خون‌ادراری (هماتوری) میکروسکوپی، سینوزیت التهابی مزمن، منونوریت مونیلیکس، رویدادهای ایسکمیک ناموجه، و گلومرولونفریت همراه با شواهد بیماری چندین دستگاه بدن هستند. شماری از بیماری‌های غیرواسکولیتی نیز می‌توانند برخی از یا همهٔ این ناهنجاری‌ها را ایجاد کنند. بنابراین، نخستین گام در بررسی کامل یک بیمار مشکوک به واسکولیت ردّ سایر بیماری‌هایی است که تظاهراتی بالینی ایجاد می‌کنند که می‌توانند از واسکولیت تقلید کنند (جدول ۳-۳۸۵). این نکته بسیار اهمیت دارد که بیماری‌های عفونی واحد تظاهرات تداخل‌کننده^۱ با تظاهرات واسکولیت رد شوند، به ویژه اگر وضعیت بالینی بیمار به سرعت در حال بدتر شدن است و درمان آزمایشی (تجربی) با داروهای سرکوبگر ایمنی در پیش است.

پس از ردّ بیماری‌هایی که از واسکولیت تقلید می‌کنند، روند بررسی باید مجموعه‌ای از مراحل متوالی را طی کند که تشخیص واسکولیت را مسجل و، در صورت امکان، نوع سندرم واسکولیت را تعیین می‌کنند (شکل ۱-۳۸۵). این رویکرد دارای اهمیت قابل ملاحظه‌ای است، زیرا چندین سندرم واسکولیت نیازمند درمان شدید و خشن با گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای سبوتوکسیک هستند، در حالی که سایر سندرم‌ها معمولاً خودبه‌خود برطرف می‌شوند و فقط نیازمند درمان علامتی هستند. تشخیص قطعی واسکولیت براساس نمونه‌برداری از اندام مبتلا صورت می‌گیرد. نتیجه (بازده) نمونه‌برداری «کور» از اندام‌ها بدون وجود شواهد عینی یا ذهنی درگیری آنها بسیار محدود است و بایستی از آن پرهیز شود. زمانی که شک به وجود پلی‌آرتریت ندوزا، آرتریت تاکایاسو، یا

بیماری‌هایی که می‌توانند از واسکولیت تقلید کنند

جدول ۳-۳۸۵

بیماری‌های عفونی

آندوکاردیت باکتریایی

عفونت گنوکوکی منتشر

هیستوپلاسموز ربوی

کوکسید بونیلدومیکوز

سیفلیس

بیماری لایم

تب منقوط کوه‌های راکی

بیماری ویل

اختلالات انعقادی/میکروآنژیوبانی‌های ترومبوتیک

سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید

بوربورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک

نئوپلاسم‌ها

میکروم دهلیزی

لنفوم

کارسینوماتوز

سمیت دارویی

کوکائین

لیوامیزول (levamisole)

آفنامین‌ها

آلکالوئیدهای ارگوت

متی‌سرزید

ارستیک

سارکوئیدوز

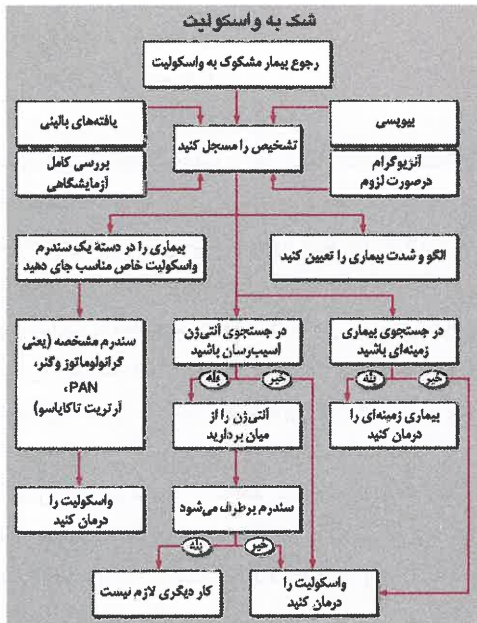
بیماری آتروآمبولیک

بیماری ضد غسای پایه گلوامرولی (سندرم گودباسجر)

آمیولتیدوز

میگرن

سندرم انقباض (تنگی) برگشت‌پذیر عروقی مغزی



شکل ۱-۳۸۵ الگوریتم ویژه رویکرد به بیمار مشکوک به واسکولیت.

با گلوکوکورتیکوئید بایستی آغاز شود. در این بیماری‌ها فقط اگر یک پاسخ [درمانی] مفی ایجاد نشود یا اگر فقط با رژیم از گلوکوکورتیکوئید که به‌طور غیرقابل پذیرش سمی است بتوان پسریت بیماری را ایجاد و آن را حفظ کرد، سایر داروهای سرکوبگر ایمنی باید به رژیم درمانی افزوده شوند. زمانی که بیماری پسریت پیدا کرد، بایستی به‌طور مداوم تلاش شود تا میزان گلوکوکورتیکوئید پایین آورده و در صورت امکان مصرف آن قطع شود. هنگام استفاده از سایر داروهای سرکوبگر ایمنی، شخص باید انتخاب دارو را براساس اطلاعات درمانی موجود در حمایت از کارایی دارو در آن بیماری، محل و شدت درگیری اندام، و پروفیل سمیت دارو قرار دهد. پزشکان باید از عوارض جانبی سمی عوامل درمانی مورد استفاده (که می‌توانند شامل عوارض حاد و درازمدت‌تر دو باشند)، کاملاً آگاه باشند (جدول ۴-۳۸۵). از کار افتادگی^۱ و مرگ و میر بر اثر درمان می‌تواند روی دهند، و اتخاذ راهکارهایی جهت پایش (زیرنظرگیری)

نهان‌زاد منفرد معمولاً با درمان علامتی برطرف می‌شود، و دوره‌های طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئید به ندرت دارای فایده بالینی هستند. سایر داروهای سرکوبگر ایمنی در واسکولیت پوستی نهان‌زاد سودمند نبوده‌اند، و اثرات جنبی سمی آنها عموماً هر تأثیر سودمند بالقوه آنها را تحت‌الشعاع قرار می‌دهند. در آن دسته از واسکولیت‌های سیستمیک که در طبقه مخصوصی جای نمی‌گیرند یا درمان تثبیت‌شده استاندارد برایشان وجود ندارد، درمان

۱- morbidity: ابتلا [به بیماری و عوارض آن]

سمیت قابل ملاحظه‌ای همراهند. پایش از دست رفتن (تحلیل) استخوانی ناشی از گلوکوکورتیکوئید و پیش‌گیری از آن در همهٔ بیماران اهمیت دارد. هنگام مصرف سیکلوفسفامید روزانه، راهکارهای مربوطه بسیار مهم هستند و هدف آنها به حداقل رساندن میزان اثر سمی دارو بر مثانه و پیش‌گیری از لکوپنی است. آموزش بیمار مبنی بر مصرف کل سیکلوفسفامید به صورت یکجا در صبح همراه با مصرف میزان زیادی مایعات در سرتاسر روز جهت رقیق نگاه‌داشتن ادرار، می‌تواند خطر آسیب مثانه را کاهش دهد. سرطان مثانه می‌تواند سال‌ها پس از قطع درمان با سیکلوفسفامید ایجاد شود؛ بنابراین، در بیمارانی که سیکلوفسفامید دریافت کرده‌اند، پایش (زیرنظرگیری) بیمار از نظر سرطان مثانه باید برای همیشه ادامه داده شود. سرکوب مغز استخوان یکی از اثرات سمی مهم سیکلوفسفامید است و می‌تواند در خلال کاهش تدریجی گلوکوکورتیکوئید یا با گذشت زمان، حتی پس از دوره‌هایی که طی آن‌ها میزان دارو ثابت بوده است، دیده شود. پایش (تحت نظرگیری) شمارش کامل خون هر ۱-۲ هفته یک بار تا زمانی که بیمار سیکلوفسفامید دریافت می‌کند، می‌تواند به طور مؤثر جلوی پیدایش سیتوپنی‌ها را بگیرد. حفظ شمار سلول‌های سفید خون (WBC) در حد بالاتر از $3000/\mu L$ و شمار نوتروفیل‌ها در حد بالاتر از $1500/\mu L$ ، در کاهش خطر عفونت‌های تهدیدگر زندگی اهمیت اساسی دارد.

متوترکسات و آزانوپورین نیز با سرکوب مغز استخوان همراهند، و هر ۱-۲ هفته یک بار در ۱-۲ ماه اول پس از آغاز درمان و سپس یک بار در ماه شمارش کامل خون باید انجام شود. برای کاهش میزان سمیت، متوترکسات غالباً همراه با اسید فولیک (1mg روزانه) یا اسید فولینیک (10mg - 5 یک بار در هفته ۲۴ ساعت پس از متوترکسات) تجویز می‌شود. بیش از آغاز درمان با آزانوپورین، تیوپورین متیل‌ترانسفراز (TPMT) (آنزیمی که در متابولیسم آزانوپورین نقش دارد) بایستی اندازه‌گیری شود، زیرا میزان ناکافی آن می‌تواند موجب سیتوپنی شدید شود. عفونت‌ناشاگر سمیت شدید در کلیهٔ بیماران مبتلا به

اثرات جانبی سمی اصلی داروهای مورد استفاده در درمان واسکولیت سیستمیک

جدول ۴-۳۸۵

گلوکوکورتیکوئیدها

استئوپوروز	سرکوب (وقفه) رشد در کودکان
کاناراکت	افزایش فشارخون
گلوکوم	(هیپرتانسیون)
دیابت قندی	تکروز آواسکولار استخوان
ناهنجاری‌های الکترولیتی	میوباتی
ناهنجاری‌های متابولیک	تغییرات خلق
سرکوب واکنش‌های التهابی و ایمنی که به عفونت‌های فرصت‌طلب می‌انجامد	روان‌پریشی (بسیکوز)
تظاهرات کوشینگوئید	تومور کاذب مغزی
	زمینهٔ زخم پپتیک
	پانکراتیت

سیکلوفسفامید

سرکوب مغز استخوان	هیپوگاماگلوبولینمی
سیستیت	فیبروز ریوی
کار سینوم مثانه	میلودیسپلازی
سرکوب گنادها	تومورزایی (آنکوزن)
عدم تحمل گوارشی	سرطان‌زایی (نراونوزن بودن)
	عفونت‌های فرصت‌طلب

متوترکسات

عدم تحمل گوارشی	پنومونیت
استوماتیت	سرطان‌زایی
سرکوب مغز استخوان	عفونت‌های فرصت‌طلب
سمیت کبدی (می‌تواند به فیبروز یا سروز بینجامد)	

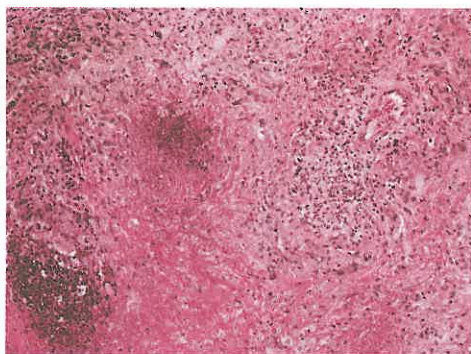
آزانوپورین

عدم تحمل گوارشی	عفونت‌های فرصت‌طلب
سرکوب مغز استخوان	افزایش حساسیت (hypersensitivity)
سمیت کبدی	

ریتوکسی‌ماب

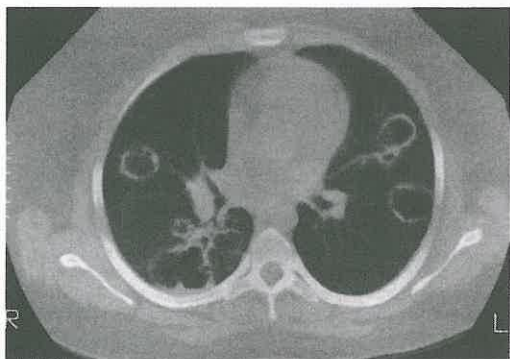
واکنش‌های ناشی از تزریق	عفونت‌های فرصت‌طلب
لکواسفالوباتی چندکانونی	فعال‌شدگی مجدد هپاتیت B
پیش‌رونده	سندرم لیز تومور
واکنش‌های مخاطی - پوستی	

سمیت و پیش‌گیری از آن بخش مهمی از روند مراقبت از بیمار را تشکیل می‌دهد. گلوکوکورتیکوئیدها بخش مهمی از درمان بیشتر واسکولیت‌ها را تشکیل می‌دهند، اما با



شکل ۲-۳۸۵ هیستولوژی ریه در گرانولوماتوز

همراه با پلی آنژیت (وگنر). این ناحیه نکروز جغرافیایی دارای یک حاشیه (مرز) خزنده از هیستوسیت‌ها و سلول‌های غول آسا است که یک منطقه نکروزی مرکزی را احاطه کرده‌اند. واسکولیت نیز وجود دارد، به همراه نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌هایی که در دیواره یک شریانچه کوچک ارتشاح یافته‌اند (سمت راست و بالای تصویر).



شکل ۳-۳۸۵ CT - اسکن یک بیمار مبتلا به

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر). بیمار دارای ارتشاحات متعدد، دوطرفه و حفره‌ای بود.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

شاه‌علامت‌های هیستوپاتولوژیک گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) عبارت‌اند از واسکولیت نکروزان وریدها و شرایین کوچک همراه با تشکیل گرانولوم که می‌تواند داخل عروقی یا خارج‌عروقی باشد (شکل ۲-۳۸۵). درگیری ریوی غالباً به صورت ارتشاحات متعدد، دوطرفه، ندولار و حفره‌دار ظاهر می‌شود (شکل ۳-۳۸۵) که در بیوپسی تقریباً همواره

واسکولیت است که تحت درمان سرکوبگر ایمنی قرار دارند. عفونت با پنوموسیستیس جیرووسی^۱ و برخی قارچ‌های خاص حتی در شرایطی که تعداد سلول‌های سفید خون در محدوده طبیعی است، می‌تواند دیده شود (به ویژه در بیمارانی که در حال دریافت گلوکوکورتیکوئید هستند). کلیه بیمارانی مبتلا به واسکولیت که در حال دریافت گلوکوکورتیکوئیدهای روزانه همراه با یک داروی دیگر سرکوبگر ایمنی هستند، باید به عنوان پیش‌گیری از عفونت پنوموسیستیس جیرووسی تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) یا یک داروی دیگر دریافت کنند.

سرانجام، باید تأکید شود که هر بیمار منحصربه‌فرد بوده و نیازمند تصمیم‌گیری جداگانه است. دستورالعمل بالا باید به عنوان چارچوب راهنمای رهیافت‌های درمانی مورد استفاده قرار گیرد. اما به هر حال، برای دستیابی به بیشینه کارایی درمان همراه با حداقل اثرات جانبی سمی در هر بیمار، باید انعطاف‌پذیر بود.

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر)

تعریف

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر)^۲ یک اختلال بالینی - آسیب‌شناختی واضح و متمایز است که با واسکولیت گرانولوماتوی مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی همراه با گلوومرولونفریت مشخص می‌شود. به علاوه، درجات متغیری از واسکولیت منتشر که وریدها و شرایین کوچک هر دو را درگیر می‌کند، ممکن است وجود داشته باشد.

میزان بروز و میزان شیوع

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) یک بیماری ناشایع است که میزان شیوع آن ۳ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد می‌شود. این بیماری در سیاهپوستان نسبت به سفیدپوستان بی‌نهایت نادر است؛ نسبت ابتلای مرد به زن ۱ به ۱ است. بیماری در هر سنی می‌تواند دیده شود؛ تقریباً ۱۵٪ بیماران کمتر از ۱۹ سال سن دارند، و بیماری فقط به ندرت قبل از دوره بلوغ روی می‌دهد؛ میانگین سن شروع بیماری تقریباً ۴۰ سالگی است.

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت
(وگنر): فراوانی تظاهرات بالینی در
۱۵۸ بیمار که در انجمن‌های ملی
بهداشت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند

جدول ۵-۳۸۵

نظائر	درصد هنگام سرنام	درصد در سیر بیماری
کلیه		
گلوMERULONFRIT	۱۸	۷۷
گوش/بینی/حلق	۷۳	۹۲
سینوزیت	۵۱	۸۵
بیماری بینی	۳۶	۶۸
اوتیت میانی	۲۵	۴۴
کاهش شنوایی	۱۴	۴۲
تنگی زیرگلوئی	۱	۱۶
درد گوش	۹	۱۴
ضایعات دهانی	۳	۱۰
ریه	۴۵	۸۵
ارتشاحات ریوی	۲۵	۶۶
ندول‌های ریوی	۲۴	۵۸
خلط خونی (هموبیتری)	۱۲	۳۰
پلوریت	۱۰	۲۸
چشم‌ها		
کونژکتیویت	۵	۱۸
داکریوسیتیت	۱	۱۸
اسکلریت	۶	۱۶
بیرون‌زدگی چشم (بروتوز)	۲	۱۵
درد چشم	۳	۱۱
کاهش بینایی	۰	۸
ضایعات شبکیه	۰	۴
ضایعات قرنیه	۰	۱
التهاب غشیه (iritis)	۰	۲
سایر موارد*		
آرترالژی / آرتریت	۳۲	۶۷
تب	۲۳	۵۰
سرفه	۱۹	۴۶
ناهنجاری‌های پوست	۱۳	۴۶
کاهش وزن (<۱۰٪ وزن بدن)	۱۵	۳۵
نورباتی محیطی	۱	۱۵
بیماری دستگاه عصبی مرکزی	۱	۸
پرکاری تیروئید	۲	۶
هیپرتریوئیدی	۱	۳

* کمتر از ۱٪ بیماران درگیری غده پناگوشی، شریان ریوی، پستان، یا بخش تحتانی دستگاه تناسلی - ادراری (پیشابراه، گردن رحم، مهبل، بیضه) داشتند.

نشان‌دهنده واسکولیت گرانولوماتوی نکرروزان تیپیک می‌باشند. ضایعات راه‌های هوایی فوقانی (به ویژه در سینوس‌ها و نازوفارنکس)، غالباً نشان‌دهنده التهاب، نکرروز و تشکیل گرانولوم با یا بدون واسکولیت هستند.

درگیری کلیوی در زودرس‌ترین شکل خویش با یک گلوMERULONFRIT فوکال (کانونی) و سگمنتال (قطعه‌ای) مشخص می‌شود که ممکن است تبدیل به یک گلوMERULONFRIT هلالی به سرعت پیشرونده گردد. تشکیل گرانولوم فقط به ندرت در بیوپسی کلیه دیده می‌شود. برخلاف سایر اشکال گلوMERULONFRIT، شواهد رسوب کمپلکس ایمنی در ضایعات کلیوی گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) یافت نمی‌شوند. علاوه بر تریاد کلاسیک بیماری مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی و کلیه، عملاً هر یک از اندامها می‌توانند توسط واسکولیت، گرانولوم یا هر دو مبتلا شوند.

ایمونوپاتوژنز این بیماری نامشخص است، اگرچه درگیری راه‌های هوایی فوقانی و ریتین با واسکولیت گرانولوماتو دال بر یک واکنش مختل ایمنی با واسطه سلول به یک آنتی ژن برونزاد (اگزوزن) یا حتی درونزاد (آندوزن) است که از طریق راه‌های هوایی فوقانی وارد بدن می‌شود یا در آنها اقامت می‌گزیند. گزارش شده است که حضور مزمن استافیلوکوک طلایی در بینی با میزان بالاتری از عود گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) همراه است؛ اما هیچ شواهدی از نقش این ارگانیسم در پاتوژنز بیماری در دست نیست.

سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) در مقایسه با افراد شاهد طبیعی، میزان بیشتری از ترشح IFN- γ ولی نه IL-4، IL-5 یا IL-10 را نشان می‌دهند. افزون بر این، تولید TNF- α از سلول‌های CD4+ T و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی افزایش می‌یابد. به علاوه، منوسیت‌های بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) میزان بیشتری IL-12 تولید می‌کنند. این یافته‌ها دلالت بر وجود یک الگوی نامتوازن سیتوکین سلول T نوع TH1 در این بیماری دارند که ممکن است در بیماری‌زایی و شاید سرانجام در درمان نقش داشته باشد.

در درصد بالایی از بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) ANCAها پدیدار می‌شوند، و این

آنتی‌بادی‌ها ممکن است در پاتوژن بیماری موردنظر نقشی داشته باشند (به بالا رجوع شود).

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

درگیری راه‌های هوایی فوقانی در ۹۵٪ بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) روی می‌دهد. بیماران غالباً با تظاهرات شدید مربوط به راه‌های تنفسی فوقانی از قبیل درد سینوس‌های اطراف بینی و تخلیه ترشحات آنها و ترشح چرکی یا خونی بینی، با یا بدون زخم مخاط بینی، رجوع می‌کنند (جدول ۵-۳۸۵). به دنبال آن ممکن است سوراخ‌شدگی دیواره^۱ بینی اتفاق بیفتد، که منجر به دفرمیتی بینی زینی‌شکل^۲ می‌شود. اوتیت میانی سرو^۳ ممکن است به علت انسداد شیپور استاش روی بدهد. تنگی زیرگوتی^۴ نای ناشی از بیماری فعال یا پیدایش جوشگاه^۵، در تقریباً ۱۶٪ بیماران روی می‌دهد و ممکن است منجر به انسداد شدید راه هوایی شود.

درگیری ریوی ممکن است به صورت ارتشاحات بدون علامت بروز کند یا ممکن است از نظر بالینی به صورت سرفه، خلط خونی، تنگی نفس و ناراحتی^۶ قفسه‌سینه ظاهر شود. درگیری ریوی در ۹۰-۸۵٪ بیماران وجود دارد. بیماری درون‌ناپذه‌ای - چه به شکل فعال خویش و چه در نتیجه جوشگاه رشته‌ای - ممکن است منجر به انسداد همراه با آلتکتازی گردد.

درگیری چشم (۵۲٪ بیماران) می‌تواند از یک کوئزنکتیویت خفیف تا داکریوسیستیت، اپی‌اسکلریت، اسکلریت، اسکلروویوویت گرانولوماتو، واسکولیت عروق مزگانی، و توده‌های پشت کاسه چشم که منجر به بیرون‌زدگی چشم^۷ می‌شوند، متغیر باشد.

درگیری پوست (۴۶٪ بیماران) به صورت پاپول، وزیکول، پورپورای قابل لمس، زخم، یا ندول‌های زیرپوستی ظاهر می‌شود؛ در بیوپسی واسکولیت، گرانولوم یا هر دو دیده می‌شوند. درگیری قلبی (۸٪ بیماران) به صورت پریکاردیت، واسکولیت کورونریا، به ندرت، کاردیومیوپاتی ظاهر می‌شود. تظاهرات مربوط به دستگاه عصبی (۲۳٪ بیماران) شامل نوریت اعصاب جمجمه‌ای، منوریت مولتیبلیکس، یا، به ندرت، گرانولوم و/یا واسکولیت مغزی^۸ می‌باشند.

بیماری کلیوی (۷۷٪ بیماران) عموماً تابلوی بالینی غالب

را تشکیل می‌دهد و، چنانچه درمان نشود، به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم مسئول بیشتر موارد مرگ‌ومیر در این بیماری است. اگرچه بیماری کلیوی ممکن است در برخی موارد به‌صورت یک گلوپروپیت خفیف همراه با پروتئینوری، خون‌ادراری و کاست‌های سلول قرمز خون محدود شود، ولی واضح است که زمانی که سوء کارکرد کلیوی قابل تشخیص از نظر بالینی روی می‌دهد، معمولاً در پی آن نارسایی کلیوی به سرعت پیش‌رونده ایجاد می‌شود، مگر این‌که درمان مناسب به‌کار گرفته شود.

زمانی که بیماری فعال است، بیشتر بیماران دارای علائم و نشانه‌های غیراختصاصی مانند احساس کسالت، ضعف، دردهای مفصلی، بی‌اشتهایی و کاهش وزن می‌باشند. تب ممکن است دال بر فعالیت بیماری زمینه‌ای باشد، ولی در موارد بیشتری نشان‌دهنده عفونت ثانویه (معمولاً در راه‌های هوایی فوقانی) است.

یافته‌های آزمایشگاهی مشخصه عبارت‌اند از افزایش قابل‌ملاحظه ESR، لکوسیتوز و کم‌خونی خفیف، هیپرگاماگلوبولینمی خفیف (به‌ویژه از کلاس IgA) و افزایش خفیف فاکتور روماتوئید. ترومبوسیتوز ممکن است به عنوان یک واکنش‌گر مرحله حاد دیده شود. تقریباً ۹۰٪ بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) فعال از نظر ANCA^۱ ضد پروتئیناز-۳ مثبت هستند. اما، در غیاب بیماری فعال، حساسیت این آزمون به نزدیک ۷۰-۶۰٪ سقوط می‌کند. درصد اندکی از بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) ممکن است به‌جای آنتی‌بادی‌های ضد پروتئیناز-۳ دارای آنتی‌میلوپراکسیداز باشند، و تا ۲۰٪ آنان ممکن است فاقد ANCA باشند.

مشخص شده است که در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) میزان بروز رویدادهای ترومبوزی و ریدی افزایش می‌یابد. اگرچه درمان ضد انعقادی معمول و روزمره برای همه بیماران توصیه نمی‌شود، ولی هرگونه نمای بالینی دال بر ترومبوز و ریدی عمقی یا آمبولی ریوی باید به دقت مورد توجه و مراقبت قرار گیرد.

1- septum

2- saddle nose d.

3- serous otitis media

4- subglottic stenosis

5- scar

6- discomfort

7- proptosis

8- cerebral v.

تشخیص

تشخیص گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) از طریق نشان دادن واسکولیت گرانولوماتوی نکرروزان در بیوپسی بافت در بیماری با یافته‌های بالینی مربوطه^۱ به عمل می‌آید. بافت ریوی بالاترین بازده تشخیصی را فراهم می‌کند (و تقریباً همواره نشان‌دهنده واسکولیت گرانولوماتو است). بیوپسی بافت راه هوایی فوقانی معمولاً نشان‌دهنده التهاب گرانولوماتو همراه با نکرروز است، ولی ممکن است نشانگر واسکولیت نباشد. بیوپسی کلیه می‌تواند وجود گلوMERULONFRIT کم‌ایمن^۲ را تأیید کند.

میزان ویژگی تیتیر مثبت ANCA ی ضد پروتئیناز ۳- برای گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) بسیار بالا است، به ویژه اگر گلوMERULONFRIT فعال وجود داشته باشد. اما، وجود ANCA باید یک معیار کمکی و همراه باشد و، به جز در موارد استثنایی بسیار نادر، نباید جایگزین یک تشخیص بافتی شود. تیتیرهای مثبت کاذب ANCA در برخی بیماری‌های نئوپلاستیک و عفونت‌های خاص گزارش شده‌اند.

مجموعه بالینی - آسیب‌شناختی گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر)، در شکل معمول خویشت، معمولاً به آسانی از سایر اختلالات تشخیص داده می‌شود. اما اگر کلیه تظاهرات معمول این بیماری در یک زمان وجود نداشته باشند، بایستی از سایر واسکولیت‌ها، بیماری ضد غشای پایه گلوMERULI (سندرم گودپاسچر) (فصل ۳۳۸)، پلی‌کوندريت عودکننده (فصل ۳۸۹)، تومورهای راه هوایی فوقانی یا ریه، و بیماری‌های عفونی مانند هیستوپلاسموز (فصل ۲۳۶)، لیشمانیوز مخاطی - پوستی (فصل ۲۵۱) و رینواسکلروم (فصل ۴۴)، و نیز بیماری‌های گرانولوماتوی غیرعفونی، افتراق داده شود.

یکی از نکاتی که به توجه ویژه نیاز دارد، تمایز بیماری از سایر بیماری‌های تخریبی خط میانی^۳ است. این بیماری‌ها منجر به تخریب شدید بافتی و از بین رفتن و قطع عضو^۴ محدود به ساختمانهای راه‌هوایی فوقانی مستقر در خط میانی - شامل سینوس‌ها - می‌شوند؛ خوردگی (اروزیون) به سمت پوست صورت به‌طور شایع روی می‌دهد، تظاهراتی که در گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) بی‌نهایت نادر است. اگرچه عروق خونی ممکن است در واکنش التهابی

شدید و نکرروز درگیر باشند، ولی واسکولیت اولیه دیده نمی‌شود. نئوپلاسم‌های راه‌های هوایی فوقانی و اختصاصاً لنفوم خارج گرهی سلول کشنده ذاتی (NK)^۵ (نوع نازال) علل مهم بیماری تخریبی خط میانی هستند. این ضایعات براساس بافت‌شناسی تشخیص داده می‌شوند، که نشانگر سلول‌های لنفوئید آتیپیک پلی‌مورفیک (چندشکلی) با یک ایمونوفنوتیپ سلول NK (معمولاً ویروس اپشتین - بار) است (فصل ۱۳۴). این موارد براساس میزان انتشارشان درمان می‌شوند، و ضایعات لوکالیزه (متمرکز) به پرتودهی پاسخ داده‌اند. ضایعات راه‌های تنفسی فوقانی در گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) هرگز نباید تحت پرتودهی قرار گیرند. در بیمارانی که با بیماری منفرد تخریبی خط میانی رجوع می‌کنند، صدمه بافتی ناشی از کوکائین می‌تواند یک مقلد مهم دیگر گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) باشد. ANCAهایی که الاستاز نوتروفیل انسانی را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند در بیمارانی با ضایعات تخریبی خط میانی که ناشی از کوکائین هستند یافت شوند؛ آنها می‌توانند تمایز اختلال فوق از گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) را با دشواری روبرو سازند. این وضعیت بر اثر میزان بالای ناخالص (آلوده) کردن کوکائین با لوامیزول (که می‌تواند منجر به انفارکتوس پوستی و تغییرات سرولوژیک مشابه واسکولیت شود)، پیچیدگی و آشفتگی بیشتری یافته است. گرانولوسیتوبنی یافته‌ای معمول در بیماری ناشی از لوامیزول است که با گرانولوماتوز وگنر همراه نخواهد بود.

گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) همچنین بایستی از گرانولوماتوز لنفوماتوئید افتراق داده شود؛ اختلال اخیر نوعی تکثیر سلول‌های B حاوی ویروس اپشتین - بار است که با یک واکنش افراطی و فراوان سلول T همراه است. گرانولوماتوز لنفوماتوئید با درگیری ریه، پوست، دستگاه عصبی مرکزی و کلیه مشخص می‌شود، که طی آن سلول‌های پلاسماستوئید و لنفوسیتوئید آتیپیک همگام با تهاجم به عروق در بافت‌های غیرلنفوئید ارتشاح می‌یابند. از این نظر این بیماری آشکارا با گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) متفاوت است، زیرا یک واسکولیت التهابی

۱- سازگار با یافته‌های بیوپسی

2- pauci-immune g.

3- midline destructive diseases

4- mutilation

5- extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma

در مفهوم کلاسیک نیست، بلکه ارتشاح دورعروقی سلول‌های تک‌هسته‌ای آنتی‌بک به سمت رگ‌ها (با مرکزیت رگ‌ها) است. تا ۵۰٪ بیماران ممکن است به یک لنفوم بدخیم حقیقی مبتلا شوند.

گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)

درمان

پیش از پیدایش درمان مؤثر، گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) عموماً در عرض چند ماه از تشخیص کشنده بود. گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی تا حدی منجر به درمان علامتی می‌شدند (با تأثیر اندک بر روی سیر نهایی بیماری). پیدایش درمان با سیکلوفسفامید تغییر قابل توجهی در فرجام بیمار پدید آورد، به نحوی که بهبود قابل ملاحظه در بیش از ۹۰٪، پسرفت کامل در ۷۵٪، و بقای ۵ ساله در بیش از ۸۰٪ بیماران دیده شد.

با وجود توانایی القای موفقیت‌آمیز پسرفت [با درمان فوق]، ۷۰-۵۰٪ موارد پسرفت بعداً با یک یا چند عود همراهند. تعیین عود باید بر اساس شواهد عینی فعالیت بیماری با دقت بر رد سایر تظاهراتی صورت گیرد که می‌توانند ظاهری مشابه داشته باشند (مانند عفونت، سمیت دارویی، یا داغ‌های بیماری مزمن). تیترا ANCA می‌تواند گمراه‌کننده باشد و نباید جهت ارزیابی فعالیت بیماری به کار رود. بسیاری از بیماران که به پسرفت دست می‌یابند، همچنان تا سال‌ها تیتراهای بالا خواهند داشت. نتایج حاصل از یک بررسی آینده‌نگر وسیع نشان دادند که افزایش ANCA با عود همراه نبود و فقط در ۴۳٪ موارد در عرض ۱ سال از افزایش سطح ANCA عود یافت شد. بنابراین، یک افزایش در تیترا ANCA به‌خودی‌خود منادی عود فوری و بلافصل بیماری نیست و نباید به کاربرد مجدد یا افزایش میزان درمان سرکوبگر ایمنی رهنمون شود. تقریباً همیشه می‌توان پس از عود به پسرفت مجدد دست یافت؛ اما درصد بالایی از بیماران به علت تظاهرات برگشت‌ناپذیر بیماری خویش (از قبیل درجات متغیر نارسایی کلیوی، کاهش شنوایی، تنگی نای، دفرمیتی بینی زینی‌شکل و اختلال مزمن کارکرد سینوس)، در نهایت مبتلا به درجاتی از آسیب

(صدمه) می‌باشند. بیمارانی که مبتلا به نارسایی کلیوی برگشت‌ناپذیر شدند ولی پس از آن بیماری‌شان پسرفت پیدا کرد، تحت پیوند موفقیت‌آمیز کلیه قرار گرفته‌اند.

از آنجا که مصرف درازمدت سیکلوفسفامید با سمیت شدیدی همراه است، رویکردهایی ابداع شده‌اند که هدف‌شان به حداقل رساندن دوره مصرف سیکلوفسفامید و در عین حال ادامه برخورداری از کارایی آن در بیماری شدید است. هم‌اکنون برای درمان گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) دو مرحله در نظر گرفته می‌شود: درمان القایی^۱، که طی آن بیماری فعال وارد پسرفت می‌شود، و سپس درمان نگهدارنده^۲. تصمیم‌گیری درباره نوع داروهای مصرفی برای درمان القایی و نگهدارنده، براساس شدت بیماری و نیز عوامل جداگانه مربوط به هر بیمار قرار دارد که شامل موارد منع مصرف، سابقه عود، و وجود بیماری‌های همزمان در وی هستند.

درمان القایی با سیکلوفسفامید برای بیماری شدید

در مبتلایان به بیماری شدید، سیکلوفسفامید روزانه همراه با گلوکوکورتیکوئیدها در موارد متعددی در القای پسرفت و افزایش طول عمر بیمار خود را مؤثر نشان داده است. در آغاز درمان، گلوکوکورتیکوئیدها معمولاً به صورت پردنیزون ۱mg/kg در روز برای ماه نخست و سپس کاهش تدریجی میزان دارو طبق یک برنامه یک روز در میان یا روزانه و قطع آن پس از تقریباً ۹-۶ ماه، تجویز می‌شوند.

سیکلوفسفامید با دوز ۲mg/kg در روز به صورت خوراکی تجویز می‌شود، ولی به دلیل دفع کلیوی آن در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه دوز آن باید کاهش داده شود. برخی گزارشات دلالت بر درمان موفقیت‌آمیز بیماری همراه با کاهش فراوانی و شدت اثرات جانبی ستمی با استفاده از سیکلوفسفامید IV دارند. در یک مطالعه راندومیزه اخیر، سیکلوفسفامید IV با دوز ۱۵mg/kg، به صورت سه آنفوزیون هر ۲ هفته یک بار و سپس هر ۳ هفته یک بار، با سیکلوفسفامید با دوز ۲mg/kg روزانه به مدت ۳ ماه و سپس ۱۵mg/kg روزانه مقایسه شد. اگرچه سیکلوفسفامید IV با دوز تجمعی کمتر و میزان کمتر

۱-induction: درمان مقدماتی

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا بیماری مزمن کبد تجویز گردد) و نیز سایر عوامل شخصی بیمار، صورت می‌گیرد. در بیمارانی که قادر به دریافت متوترکسات یا آزاتیوپرین نیستند یا در خلال این درمان‌ها دچار عود بیماری شده‌اند، میکوفنولات موفتیل^۳، ۱۰۰۰mg دو بار در روز، نیز می‌تواند پسرفت بیماری به دنبال درمان القایی با سیکلوفسفامید را تداوم بخشد.

مدت بهینه درمان نگه‌دارنده مشخص نیست. اگر سمیت دارویی پدید نیاید، درمان نگه‌دارنده معمولاً برای دست کم ۲ سال بعد از پسرفت بیماری تجویز می‌شود، و پس از آن می‌توان میزان دارو را به تدریج در عرض یک دوره ۱۲-۶ ماهه کاهش داد تا آن که دارو کاملاً قطع گردد. در بیماران با آسیب شدید اندام‌ها یا سابقه عود، مصرف طولانی‌تر یک داروی نگه‌دارنده ممکن است مفید باشد.

درمان القایی با ریتوکسی‌ماب برای بیماری شدید

ریتوکسی‌ماب (rituximab) یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی شیمی^۴ بر ضد CD20 [آنتی‌ژن] موجود بر روی لنفوسیت‌های B طبیعی و بدخیم است که توسط FDA برای درمان گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) و پلی‌آنژیت میکروسکوپی پذیرفته شده است. در دو مطالعه راندومیزه اخیر که شامل بیماران ANCA مثبت مبتلا به گرانولوماتوز وگنر فعال شدید یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی بودند، ریتوکسی‌ماب با دوز ۳۷۵mg بر متر مربع یک بار در هفته برای ۴ هفته همراه با گلوکوکورتیکوئیدها به اندازه سیکلوفسفامید همراه با گلوکوکورتیکوئیدها در القای پسرفت بیماری مؤثر بود. در این بررسی که شامل بیمارانی نیز می‌شد که بیماری در آنان عود کرده بود، ریتوکسی‌ماب از نظر آماری به سیکلوفسفامید برتری داشت.

با وجود داده‌هایی که مؤید تأثیر ریتوکسی‌ماب در القای پسرفت در گرانولوماتوز وگنر فعال شدید یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی هستند، همچنان مسائل جاری بسیاری درباره این دارو وجود دارند که هنگام ارزیابی مصرف آن در هر یک از بیماران باید مدنظر باشند. رویکرد بهینه برای حفظ

وقوع لکونی به همان اندازه^۱ پسرفت ایجاد می‌کند، اما در کسانی که سیکلوفسفامید روزانه دریافت کرده‌اند استفاده از یک مرحله تحکیم و تقویت^۲ [توسط دارو] و ناکافی بودن تعداد آزمایشات شمارش خون ممکن است بر نتایج مربوطه تأثیر منفی گذاشته باشند. نکته قابل توجه در این بررسی آن بود که عود بیماری در ۱۹٪ کسانی که سیکلوفسفامید IV دریافت کرده بودند روی داد (در مقایسه با ۹٪ کسانی که دارو را به صورت خوراکی روزانه دریافت کرده بودند). ما همچنان به شدت طرفدار تجویز روزانه سیکلوفسفامید همراه با انجام آزمایش شمارش خون هر ۱-۲ هفته یک بار (مطابق آنچه در بالا گفته شد) و محدودکردن دوره درمان القایی به ۳-۶ ماه هستیم.

یک رژیم روزانه سیکلوفسفامید و گلوکوکورتیکوئیدها درمان انتخابی جهت القای پسرفت در مبتلایان به بیماری فوراً تهدیدکننده حیات (مانند گلمرولونفریت به سرعت پیشرونده با میزان کراتینین بیش از ۴mg/dL یا خونریزی ریوی مستلزم تهویه مکانیکی) است. در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به گلمرولونفریت به سرعت پیشرونده با میزان کراتینین بیش از ۵/۸mg/dL، درمان کمکی (جنبی) با پلاسمافرز موجب افزایش بیشتر بهبود وضعیت کلیوی شد.

استمرار پسرفت پس از سیکلوفسفامید

پس از ۳-۶ ماه درمان القایی، سیکلوفسفامید باید قطع و تبدیل به دارویی دیگر جهت استمرار (نگهداری) پسرفت شود. داروهایی که از بیشترین تجارب مکتوب برخوردارند، عبارتند از متوترکسات و آزاتیوپرین. متوترکسات به صورت خوراکی یا زیربوستی با دوز آغازین ۰/۳mg/kg به صورت یک دوز واحد هفتگی و حداکثر ۱۵mg در هفته تجویز می‌شود. اگر این درمان پس از ۱-۲ هفته به خوبی توسط بیمار تحمل شود، دوز دارو باید به میزان ۲/۵mg در هر هفته تا حداکثر ۲۵-۲۰mg در هفته افزایش داده و در همان حد نگه داشته شود. آزاتیوپرین (۲mg/kg در روز) نیز در حفظ پسرفت به دنبال القای آن توسط سیکلوفسفامید روزانه، مؤثر بوده است. در یک مطالعه راندومیزه جهت مقایسه متوترکسات و آزاتیوپرین از نظر استمرار پسرفت، نرخ یکسانی از سمیت و عود مشاهده شد. بنابراین، انتخاب دارو اغلب بر اساس پروفیل سمیت آن (زیرا متوترکسات نمی‌تواند

۱- یعنی به اندازه سیکلوفسفامید خوراکی - مترجم.

2- consolidation: آکندسازی 3- mycophenolate mofetil

4- chimeric

پسرفت بعد از درمان با ریتوکسی‌ماب هنوز نامشخص است؛ همچنین مشخص نیست که آیا این رویکرد باید شامل داروهای نگه‌دارندهٔ مرسوم مانند متوترکسات یا آزان‌تیوپرین باشد یا درمان ضمیمهٔ مجدد با ریتوکسی‌ماب. علاوه بر این، هیچ اطلاعاتی دربارهٔ ایمنی درازمدت درمان با ریتوکسی‌ماب در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی وجود ندارد.

با وجود آن که ریتوکسی‌ماب، برخلاف سیکلوفسفامید، تأثیر سمی بر مثانه ندارد یا موجب ناباروری نمی‌شود، اما در هر دو مطالعهٔ راندومیزه نرخ پیامدهای نامطلوب در شاخه‌های دارویی ریتوکسی‌ماب و سیکلوفسفامید یکسان بود. اثرات جانبی وخیم ریتوکسی‌ماب عبارتند از واکنش‌های ناشی از تزریق، واکنش‌های مخاطی - پوستی شدید، و گزارشات نادری از لکوانسفالوپاتی پیشروندهٔ چندکانونی. از آنجا که ریتوکسی‌ماب می‌تواند موجب فعال‌شدگی دوبارهٔ هپاتیت B شود، کلیهٔ بیماران باید پیش از درمان با این دارو تحت غربالگری هپاتیت قرار گیرند.

سایر درمان‌های بیولوژیک

etanercept (یک پروتئین جوش‌خوردگی دیمری محتوی گیرندهٔ ۷۵ کیلودالتونی TNF متصل به IgG1 انسانی)، هنگامی که به صورت درمان کمکی (جنبی) در کنار درمان استاندارد به کار رفت، موجب تداوم پسرفت بیماری نشد و نباید در درمان گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) به کار رود.

درمان القایی با متوترکسات برای بیماری

غیر مشخص

برای برخی از بیماران خاص که بیماری‌شان فوراً تهدیدکنندهٔ حیات نیست، می‌توان متوترکسات همراه با گلوکوکورتیکوئیدها با دوزهایی که در بالا توصیف شدند را به عنوان جایگزینی برای درمان القایی (که بعداً به عنوان درمان نگه‌دارنده ادامه می‌یابد)، در نظر گرفت.

تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول

با وجود آن که برخی گزارشات خاص دلالت بر آن داشته‌اند که تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول ممکن است در درمان

گرانولوماتوز وگنر محدود به بافت‌های بینی - سینوسی مفید باشد، ولی این دارو هرگز نباید به تنهایی برای درمان گرانولوماتوز وگنر فعال در خارج از راه‌های تنفسی فوقانی (مثلاً در مبتلایان به بیماری کلیوی یا ریوی) به کار رود. در یک مطالعه مربوط به اثر تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMX) بر عود بیماری، کاهش میزان عود فقط در رابطه با بیماری راه‌های تنفسی فوقانی نشان داده شد، و هیچ تفاوتی در عود بیماری در اندام‌های اصلی بدن دیده نشد.

درمان مختص اندام

همهٔ تظاهرات گرانولوماتوز وگنر نیازمند درمان سرکوبگر ایمنی نیستند یا به آن پاسخ نمی‌دهند. هنگام درمان بیماری که با درگیری اندام‌های اصلی همراه نیست، مانند موارد محدود به سینوس، مفاصل یا پوست، خطرات درمان باید به‌دقت در برابر مزایای آن سنجیده شوند. درمان با سیکلوفسفامید برای بهبود بیماری منفرد سینوس در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) به ندرت موجه و بجا است (اگر نگوییم هرگز موجه نیست). اگرچه مبتلایان به بیماری بدون درگیری اندام‌های اصلی می‌توانند بدون داروهای سرکوبگر ایمنی به طور مؤثر تحت درمان قرار گیرند، ولی این افراد باید از نظر پیدایش فعالیت بیماری که ریه‌ها، کلیه‌ها یا سایر اندام‌های اصلی را مبتلا می‌کند، به دقت تحت‌نظر گرفته شوند. تنگی زیرگلوئی [نای] و تنگی آندوبرونشیل نمونه‌هایی از تظاهرات بیماری هستند که نوعاً به درمان سیستمیک سرکوبگر ایمنی پاسخ نمی‌دهند.

پلی‌آنژیت میکروسکوپی

تعریف

اصطلاح پلی‌آرتريت میکروسکوپی، در تصدیق وجود گلوپولونفریت در بیماران مبتلا به پلی‌آرتريت ندوزا، در سال ۱۹۴۸ به وسیلهٔ دوسون^۱ وارد متون شد. در سال ۱۹۲۲، همایش تصویبی Chapel Hill برای نام‌گذاری واسکولیت سیستمیک، اصطلاح پلی‌آنژیت میکروسکوپی را برای اطلاق به یک واسکولیت نکروزان با تعداد اندکی یا بدون

آلوئولی باشد (که در ۱۲٪ بیماران روی می‌دهد). سایر تظاهرات شامل منونوریت مولتیپلکس و واسکولیت جهاز گوارشی و پوستی هستند. بیماری راه‌های تنفسی فوقانی و ندول‌های ریوی نوعاً در پلی‌آنژیت میکروسکوپی یافت نمی‌شوند و - اگر وجود داشته باشند - بر گرانولوماتوز و گنر دلالت دارند.

تظاهرات التهاب ممکن است دیده شوند، که شامل افزایش ESR، کم‌خونی، لکوسیتوز و ترومبوسیتوز هستند. ANCA در ۷۵٪ بیماران مبتلا به پلی‌آنژیت میکروسکوپی وجود دارد، و آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز ANCA ی اصلی و عمده‌ای هستند که با این بیماری همراهند.

تشخیصی

تشخیص بر اساس شواهد هیستولوژیک واسکولیت یا گلومرولونفریت pauci-immune^۳ در یک بیمار با تظاهرات بالینی مربوطه بیماری چنددستگاهی قرار دارد. اگرچه پلی‌آنژیت میکروسکوپی به شدت با ANCA ارتباط و همراهی دارد، ولی تاکنون هیچ مطالعه‌ای حساسیت و ویژگی ANCA را در این بیماری به اثبات نرسانده است.

درمان پلی‌آنژیت میکروسکوپی

میزان بقای ۵ ساله برای بیماران با پلی‌آنژیت میکروسکوپی درمان شده ۷۴٪ است، و مرگ‌ومیر مربوط به بیماری به دلیل خونریزی آلوئولی یا بیماری گوارشی، قلبی یا کلیوی روی می‌دهد. نتایج درمانی از مطالعاتی به دست آمده‌اند که شامل بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی بوده‌اند. هم‌اکنون، رویکرد درمانی برای پلی‌آنژیت میکروسکوپی همان است که برای گرانولوماتوز و گنر مورد استفاده قرار می‌گیرد [برای شرح مفصل این رژیم درمانی به بحث «گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)» رجوع کنید] و بیماران مبتلا به بیماری فوراً تهدیدکننده زندگی باید با ترکیب پردنیزون و

کمپلکس ایمنی که رگ‌های کوچک (مویرگ‌ها، وریدچه‌ها، یا شریانچه‌ها) را مبتلا می‌کند، اتخاذ کرد. گلومرولونفریت در پلی‌آنژیت میکروسکوپی بسیار شایع است، و کاپیلاریت^۱ ریوی اغلب روی می‌دهد. گفته می‌شود که نبود التهاب گرانولوماتو در پلی‌آنژیت میکروسکوپی، آن را از گرانولوماتوز و گنر متمایز می‌کند.

میزان بروز و میزان شیوع

از آنجا که پلی‌آنژیت میکروسکوپی قبلاً بخشی از پلی‌آرتریت ندوزا محسوب می‌شد، بنابراین میزان بروز آن هنوز به گونه‌ای قابل اعتماد تعیین نشده است. میانگین سن آغاز بیماری تقریباً ۵۷ سالگی است، و مردان با فراوانی اندکی بیش از زنان مبتلا می‌شوند.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

واسکولیت موجود در پلی‌آنژیت میکروسکوپی تمایل به درگیر کردن مویرگ‌ها و وریدچه‌ها به اضافه شرایین با اندازه کوچک و متوسط دارد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی نشانگر اندک بودن رسوب ایمونوگلوبولین در ضایعه عروقی پلی‌آنژیت میکروسکوپی است، که دلالت بر آن دارد که تشکیل کمپلکس ایمنی نقشی در بیماری‌زایی این سندرم بازی نمی‌کند. ضایعه کلیوی موجود در پلی‌آنژیت میکروسکوپی همان است که در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یافت می‌شود. همانند گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، پلی‌آنژیت میکروسکوپی به شدت با حضور ANCA (که ممکن است نقشی در بیماری‌زایی این سندرم بازی کند)، همراهی و ارتباط دارد (به بالا رجوع کنید).

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

از آنجا که پلی‌آنژیت میکروسکوپی به درگیر کردن عروق کوچک تمایل دارد، تظاهرات بالینی مشترکی با گرانولوماتوز و گنر دارد. شروع بیماری می‌تواند تدریجی همراه با نشانه‌های آغازین تب، کاهش وزن و درد عضلانی - استخوانی باشد؛ با این حال، شروع بیماری اغلب حاد است. گلومرولونفریت در دست‌کم ۷۹٪ بیماران روی می‌دهد و می‌تواند به سرعت پیشرونده باشد که به نارسایی کلیوی منجر می‌شود. خلط خونی^۲ می‌تواند نخستین نشانه خونریزی

۱- capillaritis: التهاب مویرگی

2- hemoptysis

۳- کم‌ایمن

نیز به‌طور شایع مبتلا هستند. اگرچه [مکانیسم] بیماری‌زایی دقیق این بیماری نامشخص است، ولی همراهی قوی آن با آسم و تظاهرات بالینی - آسیب‌شناختی آن (شامل اتوزینوفیلی، گرانولوم، و واسکولیت)، به اختلال پدیده‌های ایمنولوژیک اشاره دارند.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

مبتلایان به این بیماری غالباً تظاهرات غیراختصاصی مانند تب، احساس کسالت، بی‌اشتهایی و کاهش وزن از خود نشان می‌دهند (که مشخصه یک بیماری است که چندین دستگاه بدن را مبتلا می‌کند). یافته‌های ریوی در این بیماری به‌وضوح تابلوی بالینی غالب بیماری را تشکیل می‌دهند و با حملات آسمی شدید و وجود ارتشاحات ریوی همراهند. منونوریت مولتیپلکس دومین تظاهر شایع است و نزد ۷۲٪ بیماران روی می‌دهد. رینیت و سینوزیت آلرژیک نزد ۶۱٪ بیماران روی می‌دهند و اغلب در اوایل سیر بیماری دیده می‌شوند. بیماری قلبی قابل تشخیص از نظر بالینی در تقریباً ۱۴٪ بیماران روی می‌دهد و یک علت مهم مرگ‌ومیر است. ضایعات پوستی در تقریباً ۵۱٪ بیماران به وقوع می‌پیوندند و شامل پورپورا به اضافه ندول‌های پوستی و زیرپوستی هستند. درگیری کلیوی در این بیماری شیوع و عموماً شدت کمتری از گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) و پلی‌آنژیت میکروسکوپی دارد.

یافته مشخصه آزمایشگاهی در عملاً کلیه مبتلایان به این بیماری عبارت از یک اتوزینوفیلی قابل توجه است که به سطوحی بیش از ۱۰۰۰ سلول در میکرولیتر در بیش از ۸۰٪ بیماران می‌رسد. شواهد التهاب که افزایش ESR، فیبرینوژن یا α_2 -گلوبولین‌ها نشانگر آن هستند، می‌توانند در ۸۱٪ بیماران یافت شوند. سایر یافته‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده دستگاه‌های مبتلای بدن هستند. تقریباً ۴۸٪ افراد مبتلا به این بیماری دارای ANCA در گردش خون هستند که معمولاً ضد میلوپراکسیداز است.

تشخیص

اگرچه تشخیص گرانولوماتوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) در حالت بهینه بر مبنای بیوپسی در فرد بیماری قرار دارد که دارای تظاهرات بالینی

سیکلوفسفامید یا ریتوکسی‌ماب روزانه تحت درمان قرار گیرند. عود بیماری در دست‌کم ۳۴٪ بیماران دیده شده است. درمان این عودها شبیه آن است که در زمان بروز اولیه بیماری مورد استفاده قرار گرفت و به محل و شدت بیماری بستگی دارد.

گرانولوماتوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (CHURG-STRAUSS)

تعریف

گرانولوماتوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) در سال ۱۹۵۱ توسط Churg و Strauss توصیف شد و با آسم، اتوزینوفیلی محیطی و بافتی، تشکیل گرانولوم خارج عروقی، و واسکولیت چندین دستگاه بدن مشخص می‌شود.

میزان بروز و میزان شیوع

گرانولوماتوز اتوزینوفیلی همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) بیماری ناشیایی است که میزان بروز سالانه آن ۳-۱ در میلیون برآورد می‌شود. بیماری می‌تواند در هر سنی روی دهد (احتمالاً به‌استثنای شیرخواران). میانگین سن شروع آن ۴۸ سالگی است، و نسبت ابتلای زن به مرد ۱٫۲ به ۱ است.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

واسکولیت نکروزان گرانولوماتوز اتوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) شرائین عضلانی کوچک و متوسط، مویرگ‌ها، وریدها و وریدچه‌ها را درگیر می‌کند. یک نمای هیستوپاتولوژیک مشخصه این بیماری عبارت از واکنش‌های گرانولوماتو است که ممکن است در بافت‌ها یا حتی درون دیواره‌های خود عروق وجود داشته باشند. اینها معمولاً با ارتشاح بافت‌ها توسط اتوزینوفیل‌ها همراه هستند. این پدیده می‌تواند در هر یک از اندامهای بدن روی دهد؛ درگیری ریه در آن غالب و برجسته است، و پوست، دستگاه قلبی - عروقی، کلیه، دستگاه عصبی محیطی و جهاز گوارشی

جدول ۶-۳۸۵ تظاهرات بالینی مربوط به درگیری دستگاه‌های بدن در پلی‌آرتریت ندوزا

دستگاه	میزان بروز (درصد)	تظاهرات بالینی
کلیوی	۶۰	نارسایی کلیوی، فشار خون بالا
عضلانی-استخوانی	۶۴	آرتریت، آرترالژی، مایلژی
دستگاه عصبی محیطی	۵۱	نوروپاتی محیطی، منونوریت مولتیپلکس
دستگاه گوارش	۴۴	درد شکم، تهوع و استفراغ، خونریزی، انفارکتوس و سوراخ‌شدگی روده، کوله‌سیستیت، انفارکتوس کبد، انفارکتوس پانکراس
پوست	۴۳	راش، پورپورا، ندول‌ها، انفارکت‌های پوستی، کبودی توربیه‌ای، بدیده رینو
قلبی	۳۶	نارسایی احتقانی قلب، انفارکتوس میوکارد، بریکاردیت
تناسلی-ادراری	۲۵	درد بیضه، تخمدان یا آبی دیدیم
دستگاه عصبی مرکزی	۲۳	حادثه عروقی مغز (CVA)، تغییر وضعیت ذهنی، حمله تشنجی

پردنیزون برای آسم پایدار و پابرجا هستند. در صورت عدم پاسخ به گلوکوکورتیکوئید یا در بیمارانی که با بیماری برق‌آسای چندین دستگاه بدن رجوع می‌کنند (به ویژه در صورت درگیری قلبی)، درمان انتخابی عبارت از یک رژیم ترکیبی از سیکلوفسفامید و پردنیزون روزانه است (برای توصیف دقیق‌تر این رژیم درمانی به مبحث «گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت [وگنر]» رجوع شود). مطالعات اخیر در مورد mepolizumab (آنتی‌بادی ضد IL-5) در گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) ترغیب‌کننده بوده‌اند، ولی این درمان نیازمند بررسی بیشتر است.

مشخصه این بیماری است (به بالا رجوع شود)، ولی تأیید هیستولوژیک بیماری می‌تواند دشوار و تردیدبرانگیز باشد، زیرا نماهای مشخصه بیماری اغلب به طور همزمان روی نمی‌دهند. برای آن که تشخیص گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) در یک بیمار مطرح شود، او باید دارای شواهد آسم، ائوزینوفیلی در خون محیطی، و تظاهرات بالینی سازگار با واسکولیت باشد.

گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (CHURG-STRAUSS)

درمان

پلی‌آرتریت ندوزا

تعریف

پلی‌آرتریت ندوزا در سال ۱۸۶۶ توسط Kussmaul و Maier توصیف شد. این بیماری یک واسکولیت نکروزان شریان‌های عضلانی کوچک و متوسط است که چندین دستگاه بدن را مبتلا می‌کند و مشخصه آن درگیری شریان‌های کلیوی و احشایی است. پلی‌آرتریت ندوزا شریان‌های ریوی را درگیر نمی‌کند، اگرچه عروق برونشial ممکن است درگیر باشند؛ گرانولوم، ائوزینوفیلی قابل‌ملاحظه، و تمایل (استعداد) آلرژیک دیده نمی‌شوند.

پیش‌آگهی این بیماری در صورت عدم درمان نامطلوب است، و میزان بقای ۵ ساله بیماران ۲۵٪ گزارش شده است. با درمان پیش‌آگهی مطلوب است، و در یک بررسی میزان آماری بقای ۷۸ ماهه ۷۲٪ بود. درگیری میوکارد شایع‌ترین علت مرگ و مسؤول ۳۹٪ موارد مرگ و میر بیماران است. اکوکاردیوگرافی در همه بیماران تازه تشخیص داده شده باید صورت گیرد، زیرا می‌تواند تصمیمات درمانی را تحت تأثیر قرار دهد.

به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی در بسیاری از بیماران مؤثر باشند. آسم اغلب میزان کاهش تدریجی^۱ دوز دارو را محدود می‌کند، و بسیاری از بیماران سال‌ها پس از بهبود بالینی واسکولیت نیازمند دوز پایین

میزان بروز و میزان شیوع

تعیین میزان دقیق بروز پلی‌آرتریت ندوزا دشوار است، به دلیل این که گزارشات پیشین پلی‌آرتریت ندوزا و پلی‌آنژیت میکروسکوپی و نیز سایر واسکولیت‌های وابسته را در بر می‌گیرند. به نظر می‌رسد که پلی‌آرتریت ندوزا (آن‌گونه که هم‌اکنون تعریف می‌شود)، بیماری بسیار نادری باشد.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

ضایعه عروقی در پلی‌آرتریت ندوزا عبارت از یک التهاب نکروزان شریان‌های عضلانی کوچک و متوسط است. ضایعات قطعه‌قطعه^۱ هستند و تمایل به درگیرکردن محل دوشاخه‌شدن و انشعاب شریان‌ها دارند. آنها ممکن است به صورت حلقوی (دایره‌ای) گسترش یابند و وریدهای مجاور را درگیر کنند. اما درگیری وریدچه‌ها در پلی‌آرتریت ندوزا دیده نمی‌شود و، اگر موجود باشد، دال بر پلی‌آنژیت میکروسکوپی است (به پایین رجوع شود). در مراحل حاد بیماری، نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئار در کلیه لایه‌های دیواره رگ و مناطق دورعروقی ارتشاح می‌یابند، که منجر به تکثیر (پرولیفراسیون) انتیما و اضمحلال دیواره رگ می‌شود. با پیشرفت ضایعه به سوی مراحل تحت‌حاد و مزمن، سلول‌های تک‌هسته‌ای در منطقه ارتشاح می‌یابند. به دنبال آن نکروز فیبرینوئید عروق همراه با تحت فشار قرارگیری مجرای داخلی رگ، ترومبوز، انفارکتوس بافت‌هایی که توسط رگ مبتلا تغذیه می‌شوند، و - در برخی موارد - خونریزی، ایجاد می‌شود. با بهبود ضایعات رسوب کلارن یافت می‌شود، که ممکن است منجر به انسداد بیشتر مجرای داخلی رگ شود. اتساع‌های آنوریسمی با اندازه‌ای تا ۱cm در طول شریان‌های مبتلا، مشخصه پلی‌آرتریت ندوزا هستند. گرانولوماها و ائوزینوفیلی شدید همراه با ارتشاحات بافتی ائوزینوفیلیک، به‌طور مشخص یافت نمی‌شوند و دال بر سندرم Churg-Strauss هستند (به بالا رجوع شود).

چندین دستگاه بدن مبتلا می‌شوند، و یافته‌های بالینی - آسیب‌شناختی منعکس‌کننده شدت و محل درگیری رگ و تغییرات ایسکمیک حاصله هستند. همان‌طور که در بالا گفته شد، شرائین ریوی^۲ در پلی‌آرتریت ندوزا درگیر نمی‌شوند، و درگیری شریان برونشial غیرشایع است. پاتولوژی کلیه در پلی‌آرتریت ندوزای کلاسیک عبارت است از آرتریت^۳ بدون گلودمولونفریت. در بیماران با هیپرتانسیون قابل‌ملاحظه،

نماهای پاتولوژیک معمول گلودمولواسکلروز ممکن است دیده شوند. به‌علاوه، داغ‌های^۴ پاتولوژیک (آسیب‌شناختی) هیپرتانسیون ممکن است در جاهای دیگر بدن یافت شوند. وجود یک واسکولیت شبه پلی‌آرتریت ندوزا در بیماران مبتلا به هپاتیت B همراه با جداسازی کمپلکس‌های ایمنی در گردش متشکل از ایمونوگلوبولین و آنتی‌ژن هپاتیت B و نیز نمایان ساختن آنتی‌ژن هپاتیت B، IgM و کمپلمان در دیواره‌های رگ خونی به روش ایمونوفلورسانس، قویاً دال بر نقش پدیده‌های ایمونولوژیک در پاتوژنز این بیماری هستند. واسکولیت شبه پلی‌آرتریت ندوزا در بیماران مبتلا به هپاتیت C نیز گزارش شده است. لوکمی سلول موداره^۵ می‌تواند با پلی‌آرتریت ندوزا همراه باشد؛ مکانیسم‌های پاتوژنیک این همراهی مشخص نیستند.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

علائم و نشانه‌های غیراختصاصی، شاه‌علامت‌های پلی‌آرتریت ندوزا هستند. تب، کاهش وزن و احساس کسالت، در بیش از نیمی از موارد وجود دارند. بیماران معمولاً با نشانه‌های مبهم از قبیل ضعف، احساس کسالت، سردرد، درد شکم و دردهای عضلانی رجوع می‌کنند که می‌توانند به سرعت به سوی یک بیماری برق‌آسا پیشروی کنند. همچنین شکایات اختصاصی مربوط به درگیری عروق درون یکی از دستگاه‌های ویژه بدن، ممکن است تابلوی بالینی غالب (اصلی) موجود و نیز سیر کلی غالب ناخوشی را تشکیل دهند (جدول ۶-۳۸۵). در پلی‌آرتریت ندوزا، درگیری کلیوی در بیشترین موارد به صورت افزایش فشار خون، نارسایی کلیوی یا خونریزی ناشی از میکروآنوریسم تظاهر می‌کند.

هیچ آزمون سرولوژیکی برای پلی‌آرتریت ندوزا وجود ندارد که جنبه تشخیصی داشته باشد. در بیش از ۷۵٪ بیماران، تعداد لکوسیت‌ها افزایش یافته است (همراه با غلبه نوتروفیل‌ها). ائوزینوفیلی فقط به ندرت دیده می‌شود و، وقتی میزان آن بالا باشد، تشخیص گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) را مطرح می‌کند. کم‌خونی بیماری مزمن ممکن است دیده شود، و افزایش سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) تقریباً همیشه وجود دارد. سایر یافته‌های آزمایشگاهی شایع، اندام ویژه‌ها را که مبتلا

1- segmental

2- pulmonary a.

3- arteritis

4- sequelae

۵- hairy cell leukemia: لوکمی سلول پر مو

شریان	درصد ناهنجاری‌های آرترئوگرافیک	تظاهرات بالینی بالقوه
ساب‌کلاوین	۹۳	لنگش بازو، بدیده رینو
کارونید مشترک	۵۸	تغییرات بینایی، سنکوپ، حملات ایسکمیک گذرا، سکته مغزی
آئورت شکمی	۴۷	درد شکم، تهوع، استفراغ
کلیوی	۳۸	افزایش فشار خون، نارسایی کلیوی
قوس یا ریشه آئورت	۳۵	نارسایی آئورت، نارسایی احتقانی قلب
مهره‌ای (vertebral)	۳۵	تغییرات بینایی، سیاهی رفتن چشم (گیجی: dizziness)
محور سلیاک*	۱۸	درد شکم، تهوع، استفراغ
مزانتریک فوقانی*	۱۸	درد شکم، تهوع، استفراغ
ایلیاک	۱۷	لنگش (ساق) یا
ریوی (بولومون)	۱۰-۴۰	درد آنتیبیک سینه، تنگی نفس
کوروئر	۱۰>	درد سینه، انفارکتوس میوکارد

* ضایعات آرترئوگرافیک در این مناطق معمولاً بدون علامت هستند، ولی احتمال دارد این نشانه‌ها را ایجاد کنند.

عروق باشند. بیوپسی اندامهای علامتدار از قبیل ضایعات ندولار پوست، بیضه‌های دردناک و عصب/عضله، بالاترین بازده تشخیصی را فراهم می‌کند.

است نشان می‌دهند. هیپرگاماگلوبولینمی ممکن است موجود باشد، و همهٔ بیماران باید از نظر هپاتیت B و C مورد غربالگری قرار گیرند. آنتی‌بادی‌های ضد میلوپراکسیداز یا پروتئیناز-۳ (ANCA) به ندرت در بیماران مبتلا به پلی‌آرتریت ندوزا یافت می‌شوند.

درمان پلی‌آرتریت ندوزا

پیش‌آگهی پلی‌آرتریت ندوزای درمان‌نشده بی‌نهایت نامطلوب است، و میزان گزارش‌شدهٔ بقای ۵ ساله بین ۱۰ و ۲۰٪ است. مرگ معمولاً ناشی از عوارض گوارشی (به ویژه انفارکتوس و پارگی روده) و علل قلبی - عروقی است. هیپرتانسیون مقاوم به درمان غالباً با اختلال کارکرد سایر دستگاه‌های بدن (مانند کلیه‌ها، قلب و دستگاه عصبی مرکزی) همراه است، که منجر به ازکارافتادگی و مرگ‌ومیر دیررس اضافی در پلی‌آرتریت ندوزا می‌گردد. میزان بقا در نتیجهٔ درمان در حد قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. در پلی‌آرتریت ندوزا که با ترکیب پردنیزون و سیکلوفسفامید درمان شده باشد، نتایج درمانی مطلوب گزارش شده‌اند (برای شرح تفصیلی این رژیم درمانی، به مبحث «گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت [وگنر]» رجوع کنید). در موارد خفیف‌تر

تشخیصی

تشخیص پلی‌آرتریت ندوزا براساس نمایان ساختن یافته‌های مشخصهٔ واسکولیت در ماده بیوپسی اندامهای مبتلا قرار دارد. در غیاب وجود بافتی که به آسانی برای بیوپسی در دسترس باشد، نمایان ساختن عروق مبتلا از طریق آرترئوگرافی - به ویژه در شکل آنوریسم‌های شرایین کوچک و متوسط در تشکیلات عروقی کلیوی، کبدی و احشایی - جهت رسیدن به تشخیص کافی است. این شیوه باید شامل آرترئوگرافی با استفاده از تزریق رنگیزه^۱ تحت هدایت کاتتر باشد، زیرا آرترئوگرافی با استفاده از رزونانس مغناطیسی و توموگرافی کامپیوتری هم‌اکنون از قدرت تمایز کافی جهت نمایان‌سازی عروق مبتلا در پلی‌آرتریت ندوزا برخوردار نیست. آنوریسم‌های عروق مشخصه^۲ پلی‌آرتریت ندوزا نیستند؛ علاوه بر این، همواره لازم نیست که آنوریسم‌ها حضور داشته باشند، و یافته‌های آرترئوگرافیک ممکن است محدود به وجود قطعات تنگ رگ و زایل شدن یا انسداد^۳

1- dye

2- pathognomonic: شاخص

3- obliteration: زدایش

میزان بروز و میزان شیوع

بیماری تقریباً به‌طور انحصاری در افراد با سن بیش از ۵۰ سال روی می‌دهد. این بیماری در زنان شایعتر از مردان و در سیاهپوستان نادر است. میزان بروز آرتریت سلول غول‌آسا در بررسی‌های مختلف و در مناطق جغرافیایی مختلف، بسیار متفاوت است. در اسکاندیناوی و در مناطقی از ایالات متحده که جمعیت‌های اسکاندیناویایی در آنجا زیانند، میزان بروز بالایی یافت شده است، در حالی که در جنوب اروپا میزان بروز پایین‌تر است. میزان بروز سالانه در افراد با سن ۵۰ سال یا بیشتر، ۳۲/۸-۶/۹ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است. تجمع خانوادگی این بیماری و ارتباط آن با HLA-DR4 گزارش شده است. افزون بر این، مطالعات مربوط به ارتباط ژنتیکی نشانگر همراهی آرتریت سلول غول‌آسا با آلل‌های موجود در جایگاه HLA-DRB1، به ویژه واریان‌های HLA-DRB1*04، بوده‌اند. در Olmsted County، مینه‌سوتا، میزان بروز سالانه پلی‌میلژی روماتیکا در افراد با سن ۵۰ سال یا بیشتر، ۵۸/۷ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر است.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

اگرچه شریان تامپورال (گیجگاهی) شایعترین شریانی است که در این بیماری مبتلا می‌شود، ولی بیماران اغلب مبتلا به یک واسکولیت سیستمیک چندین شریان متوسط و بزرگ هستند که ممکن است بدون تشخیص باقی بماند. از نظر هیستوپاتولوژیک، این بیماری یک پان‌آرتریت^۱ همراه با ارتشاح سلول تک‌هسته‌ای التهابی در دیواره رگ است و تشکیل سلول غول‌آسا به‌وفور در آن یافت می‌شود. پرولیفراسیون انتیما و قطعه‌قطعه‌شدن تیغه الاستیک داخلی وجود دارد. یافته‌های پاتولوژیک در اندام‌ها، ناشی از ایسکمی مربوط به عروق مبتلا می‌باشند.

داده‌های تجربی (آزمایشی) دلالت بر آن دارند که آرتریت سلول غول‌آسا یک بیماری هدایت‌شده توسط آنتی‌ژن است که در آن ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی، و لنفوسیت‌های T فعال شده نقشی اساسی در پاتوژنز بیماری بازی می‌کنند. آنالیز سکانسی گیرنده سلول T در سلول‌های T ارتشاح‌یابنده در بافت‌ها در ضایعات آرتریت سلول غول‌آسا دلالت بر توسعه و تزايد دودمانی^۵ محدودشده دارد، که

پلی‌آرتریت ندوزا، گلوکوکورتیکوئیدها به تنهایی به پسرقت بیماری منجر شده‌اند. در بیماران مبتلا به هپاتیت B که یک واسکولیت شبه پلی‌آرتریت ندوزا دارند، داروهای ضد ویروسی بخش مهمی از درمان را تشکیل می‌دهند و همراه با گلوکوکورتیکوئیدها و تعویض پلاسما مورد استفاده قرار گرفته‌اند. توجه دقیق به درمان هیپرتانسیون می‌تواند میزان ازکارافتادگی و مرگ‌ومیر حاد و دیررسی را که همراه با عوارض کلیوی، قلبی و CNS در پلی‌آرتریت ندوزا یافت می‌شوند، کاهش دهد. برآورد می‌شود که به دنبال درمان موفقیت‌آمیز، عود پلی‌آرتریت ندوزا در ۲۰-۱۰٪ بیماران روی می‌دهد.

آرتریت سلول غول‌آسا و پلی‌میلژی روماتیکا

تعریف

آرتریت سلول غول‌آسا، که هم‌چنین تحت عنوان آرتریت تامپورال^۲ خوانده می‌شود، یک التهاب شرایین متوسط و بزرگ است. این بیماری مشخصاً یک یا چند شاخه شریان کاروتید (به ویژه شریان تامپورال) را درگیر می‌کند. با این حال، این یک بیماری سیستمیک است که می‌تواند شرایین مناطق متعدد بدن (به ویژه آئورت و شاخه‌های اصلی آن) را مبتلا کند.

آرتریت سلول غول‌آسا ارتباط نزدیکی با پلی‌میلژی روماتیکا دارد؛ بیماری اخیر با خشکی، تیرکشیدن^۳، و درد در عضلات گردن، شانه‌ها، بخش تحتانی کمر، هیپ‌ها، و ران‌ها مشخص می‌شود. در بیشتر موارد، پلی‌میلژی روماتیکا به صورت منفرد روی می‌دهد، اما ممکن است در ۴۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به آرتریت سلول غول‌آسا نیز دیده شود. افزون بر این، تقریباً ۲۰-۱۰٪ بیمارانی که در ابتدا تظاهرات پلی‌میلژی روماتیکای منفرد را بروز می‌دهند، بعداً به سمت آرتریت سلول غول‌آسا پیش می‌روند. این ارتباط بالینی قوی همراه با داده‌های حاصل از مطالعات پاتوفیزیولوژیک به‌طور فزاینده‌ای از این مفهوم پشتیبانی می‌کنند که آرتریت سلول غول‌آسا و پلی‌میلژی روماتیکا معرف طیف‌های بالینی گوناگون یک بیماری واحد هستند.

1- giant cell a.

2- temporal a.

3- aching

4- panarthritis

5- clonal expansion

داشته باشند که می‌تواند تظاهر اولیهٔ آرتریت سلول غول‌آسا باشد یا این که در زمانی دیرتر در بیمارانی بروز کند که تظاهرات قبلی آرتریت جمجمه‌ای یا پلی‌میالژی روماتیکا داشته‌اند. تظاهرات بیماری رگ‌های بزرگ موارد زیر را در بر می‌گیرند: تنگی شریان ساب‌کلاوین که می‌تواند به صورت لنگش بازو بروز کند، یا آنوریسم‌های آئورت که آئورت سینه‌ای و تا حد کمتری آئورت شکمی را مبتلا می‌کنند و خطر پارگی یا دیسکسیون را در بر دارند.

یافته‌های آزمایشگاهی مشخصه غیر از افزایش ESR شامل یک کم‌خونی نرموکروم یا اندکی هیپوکروم هستند. ناهنجاری‌های کارکرد کبد، به‌ویژه افزایش سطح فسفاتاز قلیایی، شایع هستند. افزایش سطح IgG و کمپلمان گزارش شده است. سطح آنزیم‌هایی که شاخص صدمه به عضلات هستند، مانند کراتین کیناز سرم، افزایش نمی‌یابد.

تشخیص

تشخیص آرتریت سلول غول‌آسا و سندرم بالینی - آسیب‌شناختی مربوطه، اغلب از نظر بالینی از طریق نشان‌دادن وجود مجموعهٔ تب، کم‌خونی و ESR بالا با یا بدون نشانه‌های پلی‌میالژی روماتیکا در یک بیمار با سن بیش از ۵۰ سال به انجام می‌رسد. بیوپسی شریان تامپورال تشخیص را تأیید می‌کند. از آنجا که درگیری رگ ممکن است سگمنتال باشد، نمونه‌برداری از یک قطعهٔ ۵-۳ سانتی‌متری همراه با تهیهٔ برش‌های متوالی از نمونه‌های بیوپسی بازده مثبت را افزایش می‌دهد. اولتراسونوگرافی شریان تامپورال در تشخیص بیماری مفید گزارش شده است. در صورت وجود علائم و نشانه‌های چشمی نمونه‌برداری از شریان تامپورال هر چه سریعتر باید انجام شود، و تحت این شرایط درمان نباید تا پس از نمونه‌برداری به تعویق بیفتد. در همین رابطه گزارش شده است که نمونه‌برداری از شریان تامپورال ممکن است حتی به دنبال تقریباً ۱۴ روز درمان با گلوکوکورتیکوئید، نشاندهندهٔ واسکولیت باشد. وجود پاسخ بالینی قابل توجه به درمان آزمایشی با گلوکوکورتیکوئید، می‌تواند بیشتر به تشخیص رهنمون شود.

بیماری رگ‌های بزرگ می‌تواند با توجه به نشانه‌های مربوطه و یافته‌های حاصل از معاینهٔ فیزیکی مانند

نشانگر وجود یک آنتی‌ژن مقیم در دیوارهٔ شریان است. تصور می‌شود که آرتریت سلول غول‌آسا در آدواتیس آغاز می‌شود (یعنی جایی که سلول‌های CD4+ T از طریق رگ‌های رگ وارد می‌شوند، فعال می‌شوند و روند تمایز ماکروفاژها را تنظیم و هماهنگ می‌کنند). سلول‌های T که به‌تازگی در ضایعات واسکولیتی در بیمارانی مبتلا به آرتریت سلول غول‌آسا به کار گرفته شده‌اند، عمدتاً IL-2 و IFN- γ تولید می‌کنند، و پیش‌نهاد شده است که مادهٔ اخیر در پیشرفت بیماری به‌سوی آرتریت آشکار و فاحش نقش دارد. داده‌های اخیر نشانگر آنند که دست‌کم دو ردهٔ جداگانه از سلول‌های CD4+ T (سلول‌های TH1 مولد IFN- γ و سلول‌های TH17 مولد IL-17) در التهاب عروقی نقش دارند و میزان پاسخ‌دهی آنها به گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند متفاوت باشد.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

آرتریت سلول غول‌آسا در بیشتر موارد از نظر بالینی با مجموعه کلاسیک تب، کم‌خونی، ESR بالا و سردرد در یک بیمار با سن بیش از ۵۰ سال مشخص می‌شود. سایر تظاهرات فنوتیپی عبارت‌اند از تابلوهای التهاب سیستمیک شامل احساس کسالت، خستگی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، تعریق، دردهای مفصلی، پلی‌میالژی روماتیکا، یا بیماری رگ‌های بزرگ.

در بیمارانی با درگیری شریان‌های جمجمه، سردرد نشانه برجسته و غالب بیماری بوده و ممکن است با یک شریان حساس به لمس، ضخیم‌شده یا ندولار همراه باشد که در اوایل بیماری ممکن است ضربان داشته باشد، ولی بعداً ممکن است مسدود شود. درد پوست سر و لنگش یا شلی^۱ فک و زبان ممکن است روی دهند. یک عارضهٔ به‌خوبی شناخته‌شده و هولناک بیماری (به‌ویژه در بیمارانی درمان‌نشده) عبارت است از نوروپاتی اپتیک ایسکمیک، که ممکن است منجر به نشانه‌های بینایی وخیم - حتی کوری ناگهانی در برخی بیمارانی - شود. اما، بیشتر بیمارانی پیش از زوال دید شکایاتی در ارتباط با سر یا چشم‌ها دارند. توجه به این نشانه‌ها همراه با به‌کارگیری درمان مناسب (به پایین رجوع شود)، معمولاً جلوی این عارضه را خواهد گرفت. سایر عوارض ایسکمیک جمجمه‌ای عبارتند از سکته‌های مغزی و انفارکتوس پوست سر یا زبان.

تا یک‌سوم بیمارانی می‌توانند بیماری رگ‌های بزرگ

ضعیف شدن نبض‌ها یا پیدایش بروئی‌ها^۱ مطرح گردد، و از طریق تصویربرداری از رگ‌ها (غالباً از طریق MRI یا CT) مسجل می‌شود.

پلی‌میالژی روماتیکای منفرد یک تشخیص بالینی است که از طریق وجود نشانه‌های تیپیک خشکی، تیرکشیدن، و درد در عضلات کمر بند شانه و هیپ، افزایش ESR، نبود تابلوهای بالینی دال بر آرتریت سلول غول‌آسا، و پاسخ درمانی فوری به دوز پایین پردنیزون، صورت می‌پذیرد.

آرتریت سلول غول‌آسا و پلی‌میالژی روماتیک

درمان

مرگومیرِ حادِ مستقیماً مربوط به بیماری در آرتریت سلول غول‌آسا بسیار ناشایع است، و موارد فوت ناشی از حوادث عروقی مغز یا سکتة قلبی هستند. با این حال، بیماران در معرض مرگ و میر دیررس ناشی از پارگی یا دیسکسیون آنوریسم آئورت قرار دارند، زیرا بیماران مبتلا به آرتریت سلول غول‌آسا ۱۸ برابر جمعیت عمومی احتمال دارد که به آنوریسم‌های آئورت سینه‌ای مبتلا شوند.

اهداف درمان در آرتریت سلول غول‌آسا عبارت از کاهش نشانه‌ها و - مهم‌تر از همه - پیش‌گیری از زوال دید هستند. رویکرد درمانی برای بیماری [رگ‌های] جمجمه و رگ‌های بزرگ در آرتریت سلول غول‌آسا هم‌اکنون یکسان است. آرتریت سلول غول‌آسا و نشانه‌های مربوط به آن نسبت به درمان با گلوکوکورتیکوئید به شدت حساس هستند. درمان بایستی با پردنیزون (۶۰-۴۰ mg در روز) برای تقریباً یک ماه آغاز شود، و به دنبال آن به تدریج میزان دارو کاهش داده شود. وقتی علائم و نشانه‌های چشمی ایجاد می‌شوند، متیل‌پردنیزولون با دوز ۱۰۰۰ mg روزانه برای ۳ روز جهت حفظ دید باقیمانده بایستی به کار گرفته شود. اگرچه مدت زمان بهینه درمان با گلوکوکورتیکوئید تعیین نشده است، اما بیشتر بررسی‌ها نشان داده‌اند که بیماران برای مدت ۲ سال یا بیشتر نیازمند درمان هستند. عود نشانه‌های بیماری در خلال کاهش تدریجی میزان پردنیزون در ۸۵-۶۰٪ بیماران مبتلا به آرتریت سلول غول‌آسا روی می‌دهد، و مستلزم افزایش دوز دارو است. از ESR می‌توان به عنوان شاخص سودمندی از فعالیت التهابی بیماری در روند پایش و پایین‌آوردن میزان

درمان و مبنای قضاوت برای سرعت برنامه پایین‌آوردن میزان درمان استفاده کرد. اما، افزایش خفیف در ESR هنگام پایین‌آوردن میزان گلوکوکورتیکوئید می‌تواند روی دهد و این امر الزاماً به معنای تشدید آرتریت نیست، به ویژه اگر بیمار بدون علامت باقی بماند. تحت این شرایط، روند پایین‌آوردن میزان درمان بایستی با احتیاط ادامه داده شود. سمیت گلوکوکورتیکوئیدی در ۶۵-۳۵٪ بیماران روی می‌دهد و یک علامت مهم از کارافتادگی بیمار است. اسپیرین با دوز ۸۱ mg روزانه میزان وقوع عوارض ایسکمیک جمجمه در آرتریت سلول غول‌آسا را کاهش می‌دهد و در بیمارانی که منع مصرف ندارند باید علاوه بر گلوکوکورتیکوئیدها تجویز شود. مصرف متوترکسات هفتگی به عنوان یک داروی فاقد گلوکوکورتیکوئید در دو مطالعه راندومیزه کنترل‌شده توسط دارونما (که به نتایج متناقضی دست یافته‌اند)، مورد بررسی قرار گرفته است. infliximab، که یک آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد TNF است، در یک مطالعه راندومیزه مورد بررسی قرار گرفت و فایده‌ای در بر نداشت. گزارشات اخیر نشانگر پاسخ مطلوب آرتریت سلول غول‌آسا به tocilizumab (ضد گیرنده IL-6) بوده‌اند، ولی این درمان نیازمند مطالعه بیشتر قبل از استفاده در پزشکی بالینی است.

بیمارانی با پلی‌میالژی روماتیکای منفرد به سرعت به پردنیزون (که می‌تواند با دوز پایین‌تر ۲۰-۱۰ mg در روز آغاز شود)، پاسخ می‌دهند. همانند آرتریت سلول غول‌آسا، ESR می‌تواند به صورت شاخص سودمندی در پایش (زیرنظرگیری) بیمار و کاهش میزان پردنیزون عمل کند. در اکثر بیماران در خلال کاهش تدریجی پردنیزون، نشانه‌های پلی‌میالژی عود می‌کنند. یک مطالعه درباره مصرف هفتگی متوترکسات نشان داد که استفاده از این دارو دوز پردنیزون را به طور میانگین به اندازه فقط ۱ mg کاهش می‌دهد و اثرات جانبی مربوط به پردنیزون را کاهش نمی‌دهد. یک مطالعه راندومیزه در پلی‌میالژی روماتیک نشان داد که infliximab میزان موارد عود یا نیاز به گلوکوکورتیکوئید را کاهش نمی‌دهد.

آرتریت تاکایاسو

تعریف

آرتریت تاکایاسو^۱ یک بیماری التهابی و تنگ کننده شرایین متوسط و بزرگ است که با تمایل شدید به قوس آئورت و شاخه های آن مشخص می شود.

میزان بروز و میزان شیوع

آرتریت تاکایاسو یک بیماری غیر شایع است که میزان بروز سالانه آن ۱/۲-۲/۶ مورد در میلیون برآورد می شود. بیشترین شیوع آن در دختران در سنین بلوغ و زنان جوان است. اگرچه این بیماری در آسیا شایع تر است، ولی محدودیت نژادی یا جغرافیایی ندارد.

آسیب شناسی و بیماری زایی

بیماری شرایین متوسط و بزرگ را درگیر می کند (همراه با یک تمایل شدید به قوس آئورت و شاخه های آن)؛ شریان ریوی نیز ممکن است مبتلا شود. شایع ترین شرایین مبتلا که در آرتریوگرافی دیده می شوند، در جدول ۷-۳۸۵ فهرست شده اند. درگیری شاخه های اصلی آئورت، در مبداء آنها نسبت به نواحی دیستال شدت بسیار بیشتری دارد. این بیماری یک پان آرتریت همراه با ارتشاح سلول های تک هسته ای التهابی و گاه سلول های غول آسا است. فیبروز و پرولیفراسیون قابل ملاحظه انتیم، پیدایش جوشگاه و رگدار شدن^۲ مدیا، و ازهم گسیختگی و اضمحلال تیغه الاستیک وجود دارند. نازک شدگی مجرای داخلی رگ با یا بدون ترومبوز روی می دهد. رگ های رگ^۳ به طور شایع مبتلا هستند. تغییرات پاتولوژیک در اندام های مختلف، نشانگر کاهش و به خطر افتادن جریان خون در رگ های مبتلا هستند.

مکانیسم های ایمنوپاتوژنیک، که ماهیت دقیق شان نامشخص است، در این بیماری مورد ظن قرار دارند. همانند بسیاری از سندرم های واسکولیت، کمپلکس های ایمنی در گردش در این بیماری نشان داده شده اند، ولی اهمیت پاتوژنیک آنها نامشخص است.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

آرتریت تاکایاسو یک بیماری سیستمیک همراه با نشانه های عمومی^۴ و نیز عروقی است. نشانه های عمومی عبارت اند از

احساس کسالت، تب، تعریق شبانه، دردهای مفصلی، بی اشتها، و کاهش وزن، که ممکن است ماهها پیش از آن که درگیری عروقی واضح گردد روی دهند. این نشانه ها ممکن است با نشانه هایی که در ارتباط با به خطر افتادن جریان خون و ایسکمی اندام ها هستند، درهم بیامیزند. عروق مبتلا، به ویژه شریان ساب کلاوین، معمولاً فاقد نبض هستند. فراوانی ناهنجاریهای آرتریوگرافیک و تظاهرات بالینی که می توانند با بیماری همراه باشند، در جدول ۷-۳۸۵ فهرست شده اند. افزایش فشار خون (هیپرتانسیون) در ۹۳-۳۲٪ بیماران روی می دهد و در آسیب کلیوی، قلبی و مغزی نقش دارد. یافته های آزمایشگاهی مشخصه عبارت اند از افزایش ESR، کم خونی خفیف، و افزایش سطح ایمونوگلوبولین ها.

تشخیص

در زن جوانی که دچار ضعف یا فقدان نبض های محیطی، تغییر (تفاوت) در فشار خون، و پیدایش بروئی های شریانی می شود، تشخیص آرتریت تاکایاسو باید قویاً مورد شک قرار گیرد. تشخیص به وسیله الگوی مشخصه بیماری در آرتریوگرافی تأیید می شود؛ این الگو شامل دیواره های نامنظم رگ، تنگی^۵، اتساع پس از تنگی، تشکیل آنوریسم، انسداد، و شواهد افزایش گردش خون جانبی^۶ است. آرتریوگرافی کامل آئورت از طریق آرتریوگرافی با تزریق رنگیزه تحت هدایت کاتتر یا آرتریوگرافی از طریق رزونانس مغناطیسی^۷ بایستی انجام شود، تا توزیع و شدت بیماری شریانی به طور کامل مشخص گردد. نشان دادن التهاب دیواره رگ در هیستوپاتولوژی، که عمدتاً از نوع لنفوسیتی همراه با ایجاد گرانولوم و وجود سلول های غول آسا در مدیا و آدوانتیس است، تشخیص را تأیید می کند؛ اما، بافت مربوطه به ندرت به آسانی برای مطالعه در دسترس است. بیماری مرتبط با IgG₄ یک علت بالقوه آئوریت و پری آئوریت است که از لحاظ بافت شناختی توسط یک ارتشاح فشرده لنفوپلاسماسیتی غنی از سلول های پلاسمایی IgG₄- مثبت، یک الگوی موجداز از فیبروز، و فلیت ژداینده^۸ از

1- Takayasu arteritis

2- vascularization

3- vasa vasorum

4- generalized: فراگیر (زنرالیزه)

5- stenosis

6- collateral

7- magnetic resonance arteriography

8- obliterative ph.

آرتریت تاکایاسو تمیز داده می‌شود.

واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین)

تعریف

واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین) یک واسکولیت عروق کوچک است که با پورپورای قابل لمس (که بیشتر بر روی کف‌ها و اندام‌های تحتانی توزیع شده است)، دردهای مفصلی، علائم و نشانه‌های گوارشی، و گلوومرولونفریت مشخص می‌شود.

میزان بروز و میزان شیوع

واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین) معمولاً در کودکان دیده می‌شود؛ بیشتر بیماران در سن ۷-۴ سالگی قرار دارند؛ اما، بیماری در شیرخواران و بزرگسالان نیز ممکن است دیده شود. این یک بیماری نادر نیست؛ در یک بررسی این بیماری مسئول ۲۴-۵ مورد بستری در سال در یک بیمارستان کودکان بود. نسبت ابتلای مرد به زن ۱٫۵ به ۱ است. یک تغییر فصلی [در میزان ابتلا] که اوج بروز آن در بهار است، یافت شده است.

آسیب‌شناسی و بیمار‌یابی

مکانیسم بیماری‌زایی احتمالی برای واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین) عبارت از رسوب کمپلکس ایمنی است. تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های برانگیزاننده پیش‌نهاد شده‌اند، که شامل عفونت‌های راه‌های تنفسی فوقانی، داروهای مختلف، غذاها، نیش حشرات، و ایمن‌سازی^۲ هستند. IgA رده‌ای از آنتی‌بادی است که در بیشتر موارد در کمپلکس‌های ایمنی دیده می‌شود، و وجود آن در بیوپسی کلیه این بیماران نشان داده شده است.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

در کودکان مبتلا، پورپورای قابل لمس در عملاً کلیه بیماران دیده می‌شود؛ بیشتر بیماران مبتلا به پلی‌آرترازی در غیاب آرتریت آشکار می‌شوند. درگیری دستگاه گوارش، که در تقریباً ۷۰٪ کودکان مبتلا دیده می‌شود، با درد کولیکی شکم معمولاً همراه با تهوع، استفراغ، اسهال یا یبوست مشخص می‌شود و غالباً با عبور خون و موکوس در رکتوم همراه است؛

آرتریت تاکایاسو

درمان

فرجام درازمدت ابتلا به آرتریت تاکایاسو در مطالعات مختلف از تنوع گسترده‌ای برخوردار بوده است. اگرچه در دو گزارش از آمریکای شمالی میزان بقای کلی ۹۴٪ یا بیشتر بود، اما میزان مرگ‌ومیر ۵ ساله در سایر بررسی‌ها از صفر تا ۲۵٪ متغیر بوده است. مرگ‌ومیر مربوط به بیماری در بیشترین موارد ناشی از نارسایی احتقانی قلب، حوادث عروقی مغز، سکنه قلبی، پارگی آنوریسم، یا نارسایی کلیوی است. حتی در غیاب بیماری تهدیدکننده حیات، آرتریت تاکایاسو می‌تواند با از کارافتادگی قابل ملاحظه‌ای همراه باشد. سیر بیماری متغیر است، و اگرچه پسرتهای خودبخود ممکن است روی دهند، ولی آرتریت تاکایاسو در بیشترین موارد مزمن و عودکننده است. اگرچه درمان با گلوکوکورتیکوئید با دوز ۴۰-۶۰ mg پردنیزون در روز موجب تخفیف نشانه‌ها می‌شود، ولی مطالعات قانع‌کننده‌ای دال بر آن وجود ندارند که این داروها موجب افزایش میزان بقای بیمار شوند. ترکیب درمان با گلوکوکورتیکوئید برای رفع علائم و نشانه‌ها و یک رویکرد تهاجمی از طریق جراحی و/یا آرتریوپلاستی به عروق تنگ‌شده، موجب بهبود قابل‌ملاحظه فرجام بیماری و کاهش قابل ملاحظه از کارافتادگی شده است (از طریق کاهش خطر سکنه مغزی، اصلاح هیپرتانسیون ناشی از تنگی شریان کلیوی، و بهبود جریان خون احشاء و اندام‌های^۱ ایسکمیک). به جز در مواردی که فوریت وجود داشته باشد، اصلاح تنگی شرایین از طریق جراحی فقط زمانی باید انجام شود که روند التهابی رگ به وسیله درمان طبی به خوبی کنترل شده باشد. در افرادی که نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها مقاوم هستند یا قادر نیستند میزان مصرف آنها را کاهش تدریجی دهند (taper)، متوترکسات با دوز تا ۲۵ mg در هفته با نتایج امیدوارکننده‌ای همراه بوده است. نتایج اولیه با درمان‌های ضد TNF امیدوارکننده بوده‌اند، اما نیازمند بررسی بیشتر از طریق مطالعات راندومیزه هستند تا کارایی‌شان تعیین شود.

یکسان است. هنگامی که درمان با گلوکوکورتیکوئید مورد نیاز باشد، استفاده از پردنیزون با دوز 1mg/kg در روز و سپس کاهش میزان آن برحسب پاسخ بالینی بیمار، در کاهش ادم بافتی، درد مفصل و ناراحتی شکم سودمند است؛ اما، این روش در درمان بیماری پوستی یا کلیوی مفید نیست و به نظر نمی‌رسد که طول مدت بیماری فعال یا شانس عود بیماری را کاهش دهد. در گزارشات روایی آمده است که بیماران مبتلا به گلوومرولونفریت به سرعت پیشرونده از تعویض مفرط پلاسما همراه با داروهای سیتوتوکسیک سود می‌برند. عود بیماری در ۴۰-۱۰٪ بیماران گزارش شده است.

واسکولیت کرایوگلوبولینمیک

تعریف

کرایوگلوبولین‌ها ایمونوگلوبولین‌های تک‌دومانی یا چنددومانی قابل رسوب در سرما هستند. کرایوگلوبولینمی می‌تواند با یک واسکولیت سیستمیک همراه باشد که با پورپورای قابل لمس، دردهای مفصلی، ضعف، نوروپاتی و گلوومرولونفریت مشخص می‌شود. اگرچه این بیماری می‌تواند همراه با شماری از اختلالات زمینه‌ای - شامل میلوم مولتیپل، اختلالات لنفوپرولیفراتیو، بیماری‌های بافت همبند، عفونت، و بیماری کبد - دیده شود، ولی در بسیاری از موارد نهان‌زاد (ایدیوپاتیک) به نظر می‌رسد. به دلیل نبود ظاهری یک بیماری زمینه‌ای و وجود کرایوپرسیپیتای^۱ حاوی ایمونوگلوبولین‌های کم‌دومانی^۲ یا چنددومانی، این بیماری کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی^۳ نامیده شد. از زمان کشف هیپاتیت C، مسجل شده است که اکثریت قابل توجه بیمارانی که مبتلا به کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی محسوب می‌شدند، واسکولیت کرایوگلوبولینمیک در ارتباط با عفونت هیپاتیت C دارند.

میزان بروز و میزان شیوع

میزان بروز این بیماری تعیین نشده است. با این حال، برآورده شده است که در ۵٪ بیماران مبتلا به هیپاتیت C

درخودگیری روده^۱ ممکن است روی دهد. درگیری کلیوی در ۵۰-۱۰٪ بیماران روی می‌دهد و معمولاً مشخص می‌شود با گلوومرولونفریت خفیف، که منجر به پروتئینوری و خون‌ادراری میکروسکوپی همراه با کاست‌های سلول قرمز خون در بیشتر بیماران می‌شود (به فصل ۳۳۸ رجوع شود)؛ این حالت معمولاً خودبه‌خود و بدون درمان بهبود می‌یابد. به ندرت، یک گلوومرولونفریت پیشرونده ایجاد خواهد شد. در بزرگسالان، نشانه‌های بیماری در هنگام رجوع بیمار در بیشترین موارد مربوط به پوست و مفاصل هستند، در حالی که شکایات آغازین مربوط به روده شیوع کمتری دارند. اگرچه بررسی‌های خاص نشانگر آن بوده‌اند که بیماری کلیوی در بزرگسالان شایع‌تر و شدیدتر است، ولی این یک یافته ثابت نبوده است. با این حال، بیماری کلیوی در بزرگسالان ممکن است سیری پنهانی‌تر و مودتی‌تر داشته و بنابراین نیازمند پی‌گیری دقیق باشد. درگیری میوکارد می‌تواند در بزرگسالان روی دهد، ولی در کودکان نادر است.

بررسی‌های آزمایشگاهی معمولاً نشانگر لکوسیتوز خفیف، شمارش طبیعی پلاکت، و گاه آنوزینوفیلی هستند. اجزای کمپلمان سرم طبیعی هستند، و سطح IgA در تقریباً نیمی از بیماران افزایش می‌یابد.

تشخیص

تشخیص واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین) بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی قرار دارد. نمونه بیوپسی پوست می‌تواند در تأیید واسکولیت لکوسیتوکلستی همراه با رسوب IgA و C3 از طریق ایمونوفلوئورسانس سودمند باشد. بیوپسی کلیه به ندرت برای تشخیص مورد نیاز است، ولی می‌تواند در برخی بیماران اطلاعاتی در اختیار بگذارد که در تعیین پیش‌آگهی اهمیت دارند.

واسکولیت IgA (هنوخ - شوئن لاین)

درمان

پیش‌آگهی بیماری عالی است. مرگ‌ومیر بی‌نهایت نادر است، و ۵-۱٪ کودکان به سوی بیماری کلیوی پیشرفته حرکت می‌کنند. بیشتر بیماران به‌طور کامل بهبود می‌یابند، و برخی از آنان به درمان نیاز ندارند. درمان در بزرگسالان و کودکان

1- intussusception: آنواژیناسیون روده، وارد شدن (پرولاپس) بخشی از روده به درون مجرای بخش مجاور آن

2- cryoprecipitate

3- oligoclonal

4- essential mixed c.

مزمّن واسکولیت کرایوگلوبولینمیک پدید خواهد آمد.

آسیب شناسی و بیماری‌زایی

بیوپسی پوست در این بیماری نشانگر یک ارتشاح التهابی است که دیوارهای عروق خونی را احاطه و درگیر می‌کند و با نکرورز فیبرینوئید، هیپرپلازی سلول آندوتلیال و خونریزی همراه است. رسوب ایمنونوگلوبولین و کمپلمان شایع است. ناهنجاری‌های پوست مبتلانشده، شامل تغییرات عشای پایه و رسوبات موجود در دیوارهای رگ، ممکن است یافت شوند. گلودرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو (غشایی - تکثیری) مسؤول ۸۰٪ تمام ضایعات کلیوی در واسکولیت کرایوگلوبولینمیک است.

موارد زیر از ارتباط میان هپاتیت C و واسکولیت کرایوگلوبولینمیک حمایت کرده‌اند: شیوع بالای عفونت مسجل‌شده هپاتیت C، وجود RNA هپاتیت C و آنتی‌بادی‌های ضد هپاتیت C در کرایوپرسیپیتاهای سرم، شواهد وجود آنتی‌ژن‌های هپاتیت C در ضایعات واسکولیتی پوست، و تأثیر درمان ضد ویروسی (به پایین رجوع کنید). شواهد موجود دلالت بر آن دارند که در بیشتر موارد، واسکولیت کرایوگلوبولینمیک هنگامی روی می‌دهد که یک پاسخ ایمنی نابجا و غلط به عفونت هپاتیت C موجب تشکیل کمپلکس‌های ایمنی متشکل از آنتی‌ژن‌های هپاتیت C، IgG چنددومانی مختص هپاتیت C^۱، و فاکتور روماتوئید IgM تک‌دومانی می‌شود. رسوب این کمپلکس‌های ایمنی در دیوارهای رگ خونی یک آبشار التهابی را به راه می‌اندازد که به واسکولیت کرایوگلوبولینمیک می‌انجامد.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

شایع‌ترین تظاهرات بالینی این بیماری عبارت‌اند از واسکولیت پوستی، آرتریت، نوروپاتی محیطی، و گلودرولونفریت. بیماری کلیوی در ۳۰-۱۰٪ بیماران روی می‌دهد. گلودرولونفریت به سرعت پیش‌برنده تهدیدگر زندگی یا واسکولیت دستگاه عصبی مرکزی، جهاز گوارشی یا قلب، به ندرت روی می‌دهد.

وجود کرایوپرسیپیتاهای در گردش یافته بنیادین در واسکولیت کرایوگلوبولینمیک است. فاکتور روماتوئید تقریباً همیشه یافت می‌شود و هنگامی که کرایوگلوبولین‌ها تشخیص

داده نمی‌شوند، می‌تواند سرنخی مفید از بیماری باشد. کاهش کمپلمان خون^۲ در ۹۰٪ بیماران روی می‌دهد. افزایش ESR و کم‌خونی به فراوانی روی می‌دهند. شواهد عفونت هپاتیت C باید در همه بیماران از طریق انجام آزمایش برای آنتی‌بادی‌های هپاتیت C و RNA هپاتیت C، مورد جستجو قرار گیرند.

واسکولیت کرایوگلوبولینمیک

درمان

مرگ‌ومیر حاد (شدید) مستقیماً ناشی از واسکولیت کرایوگلوبولینمیک نادر است، ولی وجود گلودرولونفریت یک علامت پیش‌آگهی‌دهنده نامطلوب برای پی‌آمد کلی بیماری است. در این بیماران، ۱۵٪ به سوی بیماری کلیوی پیشرفته حرکت می‌کنند و ۴۰٪ آنان بعداً بیماری کشنده قلبی - عروقی، عفونت یا نارسایی کبد را تجربه می‌کنند. همان‌گونه که در بالا اشاره شد، بیشتر موارد با عفونت هپاتیت C همراهند. در این بیماران، درمان با داروهای ضد ویروسی (فصل ۳۶۰) می‌تواند سودمند باشد و باید به‌عنوان درمان خط اول برای واسکولیت کرایوگلوبولینمیک مرتبط با هپاتیت C، مدنظر قرار گیرد. بهبود بالینی با داروهای ضد ویروسی وابسته به پاسخ ویرولوژیک است. در بیمارانی که خونشان از هپاتیت C پاک می‌شود، بهبود عینی در واسکولیت در کنار کاهش قابل ملاحظه در سطح IgM، فاکتور روماتوئید و کرایوگلوبولین‌های در گردش یافت می‌شود. با این حال، بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به هپاتیت C فاقد پاسخ ویرولوژیک مستمری به این درمان هستند، و واسکولیت نوعاً با بازگشت ویرمی عود می‌کند. با وجود آن که بهبود گذرا با گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند دیده شود، ولی یک پاسخ کامل در فقط ۷٪ بیماران مشاهده می‌شود. پلاسمافرز و داروهای سیتوتوکسیک در گزارشات روایی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این مشاهدات تأیید نشده‌اند، و درمان‌های مذکور با خطرات قابل ملاحظه‌ای همراهند. مطالعات راندومیزه با ریتوکسی‌ماب (ضد CD20) در واسکولیت کرایوگلوبولینمیک مرتبط با هپاتیت C مؤید تأثیر آن بوده‌اند، و بر این مبنا داروی مذکور باید در بیماران مبتلا به واسکولیت فعال، چه همراه با داروهای ضد ویروسی و چه به تنهایی در بیمارانی

واسکولیت سیستمیک اولیه یا به‌صورت یک واسکولیت ثانویه مربوط به یک عامل برانگیزنده یا یک بیماری زمینه‌ای روی می‌دهد (به بحث "واسکولیت ثانویه" رجوع کنید). در بقیه ۳۰٪ موارد، واسکولیت پوستی به‌صورت نهانزاد (ایدیوپاتیک)^۴ روی می‌دهد.

میزان بروز و میزان شیوع

واسکولیت پوستی شایع‌ترین واسکولیتی است که در طب بالینی دیده می‌شود. میزان دقیق بروز واسکولیت پوستی نهانزاد تعیین نشده است؛ علت این امر تمایل واسکولیت پوستی برای ارتباط (همراهی) با یک روند زمینه‌ای و تنوع‌پذیری سیر بالینی آن است.

آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی

نمای هیستوپاتولوژیک معمول بیماری عبارت از وجود واسکولیت عروق کوچک است. وریدچه‌های پس‌مویرگی شایع‌ترین عروق مبتلا هستند؛ مویرگ‌ها و شریانچه‌ها ممکن است با شیوع کمتری مبتلا باشند. این واسکولیت با یک لکوسیتوکلایز مشخص می‌شود؛ این اصطلاح به خرده‌های^۵ هسته‌ای برجای‌مانده از نوتروفیل‌هایی اشاره دارد که در خلال مراحل حاد بیماری درون و اطراف عروق ارتشاح یافته‌اند. در مراحل تحت‌حاد یا مزمن بیماری، سلول‌های تک‌هسته‌ای ارجحیت دارند؛ در برخی زیرگروه‌های خاص بیماری ارتشاح ائوزینوفیلی دیده می‌شود. اریتروسیت‌ها غالباً از عروق مبتلا به بیرون تراوش می‌کنند، که منجر به ایجاد پورپورای قابل لمس می‌شود. آرتریت پوستی نیز می‌تواند رخ دهد، که عروق اندکی بزرگتر در درم را درگیر می‌کند.

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی

شاه‌علامت واسکولیت پوستی نهانزاد عبارت از غالب‌بودن درگیری پوست است. ضایعات پوستی نوعاً ممکن است به صورت پورپورای قابل لمس پدیدار شوند؛ اما، سایر تظاهرات پوستی واسکولیت نیز ممکن است روی دهند (شامل ماکول، پاپول، وزیکول، تاول^۶، ندول زیرپوستی، زخم، و کهیر راجعه یا مزمن). ضایعات پوستی ممکن است خارش‌دار یا حتی

که قادر به تحمل این داروها نیستند، حین مصرف آنها دچار عود می‌شوند، یا مصرف این داروها در آنان ممنوع است، مدنظر باشد.

واسکولیت تک اندامی

توان واسکولیت در تأثیرگذاری بر اندام‌های منفرد به طور فزاینده‌ای شناخته شده است. این اختلال به صورت واسکولیت در شریان‌ها یا وریدها با هر اندازه در یک اندام منفرد تعریف شده است که در آن هیچ نمایی مبنی بر آن وجود ندارد که بیماری تظاهراتی محدود از یک واسکولیت سیستمیک است. نمونه‌های این اختلال شامل آئورتیت منفرد، واسکولیت بیضه، واسکولیت پستان، واسکولیت پوستی منفرد، و واسکولیت اولیه CNS هستند. در برخی از موارد، این اختلال ممکن است در هنگام جراحی مانند برداشت بیضه^۱ به دلیل وجود توده‌ای در آن کشف شود، و در چنین مواردی این نگرانی وجود دارد که به جای واسکولیت ثنوپلاسم یافت شود. برخی از بیماران که در ابتدا مبتلا به واسکولیت تک‌اندامی تشخیص داده می‌شوند، ممکن است بعداً تظاهرات اضافی یک بیماری سیستمیک‌تر را پیدا کنند. در مواردی که شواهد واسکولیت سیستمیک وجود ندارند و اندام مبتلا به طور کامل برداشته شده است، بیمار می‌تواند به دقت و بدون درمان سرکوبگر ایمنی تحت پیگیری قرار گیرد. در سایر موارد، مانند واسکولیت اولیه CNS یا برخی از بیماران مبتلا به واسکولیت پوستی منفرد، مداخله طبّی توصیه می‌شود.

واسکولیت پوستی نهانزاد

تعریف

اصطلاح واسکولیت پوستی به‌طور جامع^۲ به عنوان التهاب عروق خونی درم تعریف می‌شود. واسکولیت پوستی، به دلیل یک‌دست‌نبودن (ناهمگنی)، با اصطلاحات گوناگونی شامل واسکولیت ناشی از افزایش حساسیت^۳ و آنرژیت لکوسیتوکلایستی پوستی توصیف شده است. با این حال، واسکولیت پوستی یک بیماری خاص نیست، بلکه تظاهراتی است که می‌تواند در اختلالات گوناگونی دیده شود. در بیش از ۷۰٪ موارد، واسکولیت پوستی یا به‌صورت بخشی از یک

1- orchietomy: بیضه‌برداری

۲- در معنی وسیع آن

3- hypersensitivity v.

4- idiopathic

5- debris

6- bulla

کاملاً دردناک، همراه با یک احساس سوزش یا گزش، باشند. ضایعات غالباً در بیمارانی که قادر به حرکت هستند در اندامهای تحتانی، و در بیمارانی که در حال استراحت در بستر هستند در منطقه ساکرال (به دلیل اثرات نیروهای هیدروستاتیک بر وریدچه‌های پس‌مویرگی)، ایجاد می‌شوند. برخی ضایعات خاص ممکن است با ادم همراه باشند، و در مناطق ضایعات راجعه یا مزمن اغلب پرنرنگ‌شدگی پوست (هیپرپیگمانتاسیون) ایجاد می‌شود.

هیچ آزمون آزمایشگاهی ویژه‌ای وجود ندارد که برای واسکولیت پوستی نهانزاد جنبه تشخیصی داشته باشد. لکوسیتوز خفیف با یا بدون اتوزینوفیلی، و نیز افزایش ESR، مشخصه بیماری است. بررسی‌های آزمایشگاهی باید جهت رد تظاهراتی طراحی شوند که بر یک بیماری زمینه‌ای یا یک واسکولیت سیستمیک دلالت دارند.

تشخیص

تشخیص واسکولیت پوستی از طریق نشان دادن واسکولیت در بیوپسی به عمل می‌آید. یک اصل تشخیصی مهم در بیماران مبتلا به واسکولیت پوستی عبارت از جستجوی یک اتیولوژی برای واسکولیت است، که می‌تواند یک عامل بروزنازاد مانند یک دارو یا یک عفونت یا یک اختلال درونزاد مانند یک بیماری زمینه‌ای باشد (شکل ۱-۳۸۵). افزون بر این، یک معاینه فیزیکی و بررسی آزمایشگاهی دقیق باید جهت رد احتمال واسکولیت سیستمیک به انجام برسد. برای این منظور ابتدا باید از رهیافت‌های تشخیصی با حداقل میزان تهاجم استفاده کرد و فقط در صورتی که از نظر بالینی مورد داشته باشد، روش‌های تهاجمی‌تر را به کار گرفت.

درمان واسکولیت پوستی نهانزاد

وقتی یک محرک آنتی‌ژنی به عنوان عامل تشدیدکننده در واسکولیت پوستی مورد شناسایی قرار می‌گیرد، بایستی از میان برداشته شود؛ اگر این آنتی‌ژن یک میکروب باشد، درمان ضد میکروبی مناسب باید به کار رود. اگر واسکولیت همراه با یک بیماری زمینه‌ای دیگر باشد، درمان بیماری اخیر اغلب منجر به برطرف شدن واسکولیت می‌شود. در وضعیت‌هایی که بیماری ظاهراً خودمحدودشونده است، هیچ

درمانی، به جز احتمالاً درمان علامتی، الزام ندارد. وقتی واسکولیت پوستی پایدار است و وقتی هیچ شاهدهی از وجود یک عامل محرک، یک بیماری همراه یا یک واسکولیت سیستمیک زمینه‌ای در دست نیست، تصمیم‌گیری برای درمان باید براساس قراردادن شدت نشانه‌های بیماری در برابر خطر درمان و سنجیدن آنها در برابر یکدیگر صورت گیرد. برخی از موارد واسکولیت پوستی نهانزاد خودبخود برطرف می‌شوند، در حالی که بقیه موارد پسرفت یافته و عود می‌کنند. در بیماران مبتلا به واسکولیت پایدار و پابرجا، بسیاری از رژیم‌های درمانی با نتایج متغیر مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. عموماً، درمان واسکولیت پوستی نهانزاد رضایت‌بخش نبوده است. خوشبختانه، از آنجا که بیماری عموماً محدود به پوست است، این فقدان پاسخ ثابت و مداوم به درمان معمولاً منجر به پیدایش یک وضعیت تهدیدگر زندگی نمی‌شود. داروهایی که در گزارشات روایی موفقیت‌آمیز بوده‌اند شامل داپسون، کلشی‌سین، هیدروکسی‌کلروکین، و داروهای ضدآلتهایی غیراستروئیدی هستند. گلوکوکورتیکوئیدها اغلب در درمان واسکولیت پوستی نهانزاد مورد استفاده قرار می‌گیرند. درمان معمولاً به صورت پردنیزون، ۱mg/kg در روز، آغاز و سپس در صورت امکان به سرعت میزان آن کاهش داده می‌شود (چه به صورت قطع مستقیم دارو و چه تبدیل برنامه درمانی به یک رژیم یک روز در میان و به دنبال آن قطع نهایی دارو). در مواردی که نسبت به گلوکوکورتیکوئید مقاوم هستند، آزمایش یک داروی سیتوتوکسیک ممکن است الزام داشته باشد. بیماران مبتلا به واسکولیت مزمن محدود به وریدچه‌های پوستی، به ندرت به میزان قابل توجهی به هر گونه رژیم درمانی پاسخ می‌دهند، و داروهای سیتوتوکسیک فقط در وهله آخر در این بیماران باید مورد استفاده قرار گیرند. در گزارشات روایی، متوترکسات و آراتیوپرین در چنین موقعیت‌هایی به کار رفته‌اند. اگر چه سیکلوفسفامید مؤثرترین درمان برای واسکولیت سیستمیک است، اما به دلیل سمیت بالقوه آن تقریباً هرگز نباید برای درمان واسکولیت پوستی نهانزاد به کار رود.

اشتباه نشوند. یک بیماری مهم در تشخیص افتراقی عبارت است از سندرم تنگی برگشت‌پذیر عروق مغزی، که نوعاً با سردرد "صاعقه‌ای" بروز می‌کند و با ناهنجاری‌های برگشت‌پذیر آرتریوگرافیک مشابه از آن واسکولیت منفرد CNS همراه است. سایر تشخیص‌های مطرح عبارتند از: عفونت، آتروواسکلروز، آمبولی، بیماری بافت همبند، سارکوئیدوز، بدخیمی، و علل مرتبط با دارو. پیش‌آگهی واسکولیت گرانولوماتوی منفرد CNS نامطلوب است؛ اما، برخی از گزارشات دلالت بر آن دارند که درمان با گلوکوکورتیکوئید به‌تنهایی یا همراه با سیکلوفسفامید (اگر به‌صورتی که در بالا توصیف شد تجویز گردد)، منجر به پسرفت بالینی می‌شود.

بیماری بهجت

بیماری بهجت یک اختلال بالینی - آسیب‌شناختی است که با دوره‌های راجعه زخم‌های دهانی و تناسلی، التهاب عنبیه، و ضایعات پوستی مشخص می‌شود. پدیده پاتولوژیک زمینه‌ای عبارت از یک ونولیت لکوسیتوکللاستی است، اگرچه عروق از هر اندازه‌ای و در هر اندامی از بدن می‌توانند مبتلا شوند. این اختلال به تفصیل در فصل ۳۸۷ شرح داده شده است.

سندرم کوگان^۱

سندرم کوگان^۱ با کراتیت بینابینی همراه با نشانه‌های دهلیزی - شنوایی^۲ مشخص می‌شود. این بیماری ممکن است با یک واسکولیت سیستمیک (به ویژه آئورتیت در کنار درگیری دریچهٔ آئورت) همراه باشد. گلوکوکورتیکوئیدها سنگ‌بنای درمان هستند. اگر درمان هرچه سریع‌تر پس از آغاز افت شنوایی شروع شود، احتمال یک نتیجهٔ مطلوب افزایش می‌یابد.

بیماری کاوازاکی

بیماری کاوازاکی^۳، یک بیماری حاد و تب‌دار کودکان است که چندین دستگاه بدن را مبتلا می‌سازد. حدود ۸۰٪ موارد



شکل ۴-۳۸۵ آرتریوگرام مغز در یک مرد ۳۲ ساله مبتلا به واسکولیت دستگاه عصبی مرکزی. ظاهر دانه‌تسبیحی (beading) قابل ملاحظه (پیکان) که مشخصهٔ واسکولیت است، دیده می‌شود.

واسکولیت منفرد دستگاه عصبی مرکزی

واسکولیت منفرد دستگاه عصبی مرکزی (CNS) یک اختلال بالینی - آسیب‌شناختی نادر است که با واسکولیت محدود به عروق CNS بدون واسکولیت سیستمیک واضح دیگر مشخص می‌شود. روند التهابی معمولاً متشکل از ارتشاح سلول تک‌هسته‌ای با یا بدون تشکیل گرانولوم است. بیماران ممکن است با سردردهای شدید، تغییر کارکرد ذهنی، و نقائص نورولوژیک کانونی رجوع کنند. نشانه‌های سیستمیک عموماً وجود ندارند. ناهنجاری‌های نورولوژیک مخرب ممکن است بسته به شدت درگیری عروق روی دهند. تشخیص می‌تواند با MRI غیرطبیعی مغز، پونکسیون لومبار غیرطبیعی، و/یا نشان‌دادن ناهنجاری‌های عروقی مشخصه در آرتریوگرافی (شکل ۴-۳۸۵) مطرح گردد، ولی با بیوپسی پارانشیم مغز و لپتومننژها تأیید می‌شود و قطعیت می‌یابد. در صورت عدم انجام بیوپسی مغز، باید دقت به عمل آید که ناهنجاری‌های آرتریوگرافیک که ممکن است واقعاً مربوط به یک علت دیگر باشند، با واسکولیت اولیه حقیقی

1- Cogan's syn.

2- vestibuloauditory

3- Kawasaki dis.

پیش از سن ۵ سالگی روی می‌دهند، و اوج میزان بروز پیش از ۲ سالگی است. این بیماری مشخص می‌شود با آدنیت گردنی غیرچرکی و ایجاد تغییراتی در پوست و غشاهای موکوسی از قبیل خیز^۱؛ احتقان ملتحمه؛ اریتم (قرمزی) حفره دهانی، لب‌ها و کف دست‌ها؛ و ریزش^۲ پوست نوک انگشتان. اگرچه بیماری عموماً خوش‌خیم و خودمحدودشونده است، ولی در تقریباً ۲۵٪ موارد با آنوريسم شریان کورونر همراه است (همراه با میزان کشندگی کلی ۲۰،۸-۵۰٪). این عوارض معمولاً بین هفته‌های سوم و چهارم بیماری در خلال مرحله نقاهت روی می‌دهند. در تقریباً کلیه موارد کشنده‌ای از بیماری که تحت اتوپسی قرار گرفته‌اند، واسکولیت شرایین کورونر دیده می‌شود. پرولیفراسیون تیپیک انتیما و ارتشاح دیواره رگ به وسیله سلول‌های تک‌هسته‌ای وجود دارد. آنوريسم‌های شبه‌مهره یا دانه‌مانند^۳ و ترومبوز ممکن است در طول شریان دیده شوند. سایر تظاهرات شامل پریکاردیت، میوکاردیت، ایسکمی و انفارکتوس میوکارد، و بزرگی قلب هستند.

بدون در نظر گرفتن تا ۲۰،۸٪ بیمارانی که مبتلا به عوارض کشنده می‌شوند، پیش‌آگهی این بیماری برای بهبود بیمار بدون اینکه حادثه مهمی برای وی پیش بیاید، عالی است. مشخص شده است که دوز بالای داخل‌وریدی گاماگلوبولین (۲g/kg به صورت یک انفوزیون واحد در عرض ۱۰ ساعت) همراه با آسپیرین (۱۰۰mg/kg در روز برای مدت ۱۴ روز و پس از آن ۵mg/kg-۳ در روز برای چندین هفته)، وقتی که در اوایل سیر بیماری تجویز شود، در کاهش میزان شیوع ناهنجاری‌های شریان کورونر مؤثر است. در مبتلایان به بیماری کاوازاکی که دارای آنوريسم‌های بسیار بزرگ شریان کورونر یا سایر عوارض کورونر هستند، جراحی ممکن است مورد نیاز باشد. درمان جراحی در بیشترین موارد شامل ترومبوآنندآرتروکتومی^۴، پاکسازی لخته، بازسازی ناحیه آنوريسم، و پیوند بای‌پس^۵ شریان کورونر است.

سندرم‌های همپوشانی پلی‌آرتریت

برخی از مبتلایان به واسکولیت سیستمیک خصوصیات بالینی - آسیب‌شناختی‌ای از خود بروز می‌دهند که به‌طور دقیق در هیچ بیماری خاصی جای نمی‌گیرند، بلکه دارای تظاهرات همپوشان واسکولیت‌های گوناگون هستند.

واسکولیت سیستمیک فعال در چنین حالاتی از همان اندازه توان ایجاد آسیب برگشت‌ناپذیر دستگاه‌های بدن برخوردار است که هنگامی که در زمینه‌ی یکی از سندرم‌های تعریف‌شده موجود در جدول ۱-۳۸۵ روی می‌دهد. ملاحظات تشخیصی و درمانی و نیز پیش‌آگهی برای این بیماران بستگی به محل‌ها و شدت واسکولیت فعال دارند. بیماران مبتلا به واسکولیتی که بالقوه می‌تواند آسیب برگشت‌ناپذیر به یکی از دستگاه‌های اصلی بدن وارد کند، باید آن‌گونه که در مبحث «گرانولوماتوز همراه با پلی‌آرتریت (وگنر)» توصیف شد تحت درمان قرار گیرند.

واسکولیت ثانویه

واسکولیت ناشی از دارو

واسکولیت همراه با واکنش‌های دارویی معمولاً به صورت پوریواری قابل لمس بروز می‌کند که ممکن است فراگیر (ژنرالیزه) یا محدود به اندام‌های تحتانی یا سایر مناطق وابسته بدن باشد؛ اما، ضایعات کهری، زخم‌ها و تاول‌های خونریز نیز ممکن است ایجاد شوند (فصل ۷۴). علائم و نشانه‌ها ممکن است محدود به پوست باشند، اگرچه تظاهرات سیستمیک مانند تب، احساس کسالت و پلی‌آرترالژی ممکن است روی دهند. اگرچه پوست اندام مبتلای غالب است، ولی واسکولیت سیستمیک نیز ممکن است در اثر واکنش‌های دارویی ایجاد شود. داروهایی که در ایجاد واسکولیت دخالت دارند، عبارت‌اند از آلوپورینول، تiazیدها، طلا، سولفونامیدها، فنی‌توئین، و پنی‌سیلین (فصل ۷۴).

گزارش شده است که تعداد فزاینده‌ای از داروها موجب واسکولیت مرتبط با ANCA ی ضد میلوپراکسیداز می‌شوند. از میان این داروها، بهترین شواهد علّیت به هیدرالازین و پروپیل‌تیوآوراسیل مربوط هستند. تظاهرات بالینی در واسکولیت ANCA- مثبت ناشی از دارو می‌تواند از ضایعات پوستی تا گلومرولونفریت و خونریزی ریوی متغیر باشند. غیر از قطع دارو، درمان باید براساس شدت واسکولیت باشد. بیماران مبتلا به واسکولیت فوراً تهدیدگر زندگی در عروق کوچک باید در ابتدا با گلوکوکورتیکوئیدها و

1- edema

2- desquamation

3- beadlike a.

4- thromboendarterectomy

5- bypass میان‌پُرس

(۳۷۸)، آرتریت روماتوئید (فصل ۳۸۰)، میوزیت التهابی (فصل ۳۸۸)، پلی کوندریت عودکننده (فصل ۳۸۹)، و سندرم شوگرن (فصل ۳۸۳) قرار دارند. شایع ترین شکل واسکولیت در این بیماری ها ونولیت عروق کوچک محدود به پوست است. با این حال، برخی از بیماران خاص ممکن است به یک واسکولیت نکرروزان سیستمیک برق آسا مبتلا شوند. واسکولیت ثانویه همراه با کولیت زخمگین^۲، کمبودهای مادرزادی اجزای مختلف کمپلمان، سارکوئیدوز، سیروز صفراوی اولیه، کمبود α₁-آنتی ترپسین، و جراحی بای پس روده نیز دیده شده است.

اطلس سندرم های واسکولیت

Haralampos M. Moutsopoulos

تشخیص سندرم های واسکولیت معمولاً براساس یافته های بافت شناختی یا آرتریوگرافیک مشخصه در بیماری صورت می گیرد که دارای تظاهرات بالینی سازگار با آن یافته ها است. تصاویر موجود در این اطلس برخی از یافته های بافت شناختی و رادیوگرافیک مشخصه را که ممکن است در بیماری های واسکولیت دیده شوند، مورد تأکید قرار می دهند. این تصاویر نشانگر اهمیتی هستند که هیستولوژی بافتی می تواند در تأیید تشخیص واسکولیت، کاربرد تصویربرداری تشخیصی در بیماری های واسکولیت، و بهبود روش های مراقبت از بیماران واسکولیتی که ناشی از روش های نوظهور رادیولوژیک هستند، داشته باشد.

سندرم بهجت

Haralampos M. Moutsopoulos

تعریف، میزان بروز، و میزان شیوع

سندرم بهجت^۴ اختلالی است که چندین دستگاه بدن را مبتلا و با زخم های راجعه دهانی و تناسلی و نیز درگیری

سیکلو فسفامید (آن گونه که برای گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت [وگنر] شرح داده شد)، تحت درمان قرار گیرند. پس از بهبود بالینی، کاهش تدریجی^۱ این داروها در راستای یک برنامه سریع تر را می توان مدنظر قرار داد.

بیماری سرم و واکنش های شبه بیماری سرم
این واکنش ها مشخص می شوند با پیدایش تب، کھیر، دردهای مفصلی متعدد (پلی آرترالژی)، و لنف آدنوپاتی، ۱۰-۷ روز پس از برخورد اولیه و ۴-۲ روز پس از برخورد ثانویه با یک پروتئین هترو لوگ (بیماری سرم کلاسیک) یا یک داروی غیر پروتئینی مانند پنی سیلین یا سولفا (واکنش شبه بیماری سرم). بیشتر این تظاهرات ناشی از یک واسکولیت نیستند؛ با این حال، برخی از بیماران مبتلا به ونولیت^۲ پوستی تیپیک خواهند بود که به ندرت ممکن است به سوی یک واسکولیت سیستمیک پیشرفت کند.

واسکولیت همراه با سایر بیماری های زمینه ای
برخی از عفونت های خاص ممکن است مستقیماً یک روند واسکولیتی التهابی را به راه اندازند. برای مثال، ریکتزیاها قادرند به سلول های آندوتلیال عروق خونی کوچک تهاجم کرده و در آنها تکثیر یافته و یک واسکولیت ایجاد نمایند (فصل ۲۱۱). به علاوه، پاسخ التهابی اطراف عروق خونی که با برخی بیماری های قارچی سیستمیک خاص مانند هیستوپلاسموز همراه است (فصل ۲۳۶)، ممکن است از یک روند واسکولیتی اولیه تقلید کند. یک واسکولیت لکوسیتوکللاستی که عمدتاً پوست و گاه سایر دستگاه های بدن را مبتلا می کند، می تواند جزئی فرعی از بسیاری از عفونت های دیگر باشد. این عفونت ها شامل آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد، عفونت ویروس اِشتین-بار، عفونت HIV، و شماری از سایر عفونت ها هستند.

واسکولیت می تواند با برخی از بدخیمی های خاص، به ویژه نئوپلاسم های لنفوئید یا رتیکولو آندوتلیال، همراه باشد. ونولیت لکوسیتوکللاستی محدود به پوست، شایع ترین یافته است؛ اما، واسکولیت سیستمیک گسترده و منتشر نیز ممکن است روی دهد. نکته ای که اهمیت ویژه دارد، عبارت از همراهی لوکمی سلول مودار (فصل ۱۳۴) با پلی آرتریت ندوزا است.

شماری از بیماری های بافت همبند دارای واسکولیت به عنوان تظاهراتی ثانویه از روند اولیه زمینه ای هستند. پیش از همه در میان اینها لوپوس اریتماتوی سیستمیک (فصل

1- tapering

2- venulitis

3- ulcerative colitis

4- Behçet's syn.

جدول ۱-۳۸۷ معیارهای تشخیصی سندرم بهجت

زخم راجعه دهان به اضافه دونا از موارد زیر:

زخم راجعه ناحیه تناسلی

ضایعات چشم

ضایعات پوست

آزمون پاترنزی

چشمی بروز می‌کند. تشخیص جنبه بالینی دارد و براساس معیارهای تشخیصی، که به صورت بین‌المللی پذیرفته شده‌اند، صورت می‌گیرد (جدول ۱-۳۸۷).

این سندرم مردان و زنان جوان منطقه مدیترانه، خاورمیانه و خاور دور را مبتلا می‌کند؛ این امر دلالت بر ارتباطی با جاده ابریشم باستانی دارد. مردان و زنان به یک نسبت مبتلا می‌شوند، اما مردان غالباً بیماری شدیدتری دارند. سیاهپوستان بسیار به ندرت مبتلا می‌شوند.

بیماری‌زایی

سبب‌شناسی و بیماری‌زایی این سندرم همچنان نامشخص هستند. به نظر می‌رسد که بیماری در پیوستگاه (فصل مشترک) اختلالات خودالتهابی و خودایمن قرار دارد. ضایعه اصلی در آسیب‌شناسی پری‌واسکولیت سیستمیک همراه با ارتشاح زودرس نوتروفیل‌ها و تورم آندوتلیال است. در برخی از بیماران، بیماری التهابی منتشر که کلیه لایه‌های رگ‌های بزرگ را مبتلا می‌کند و موجب تشکیل آنوریسم‌های کاذب می‌شود، دلالت بر واسکولیت رگ‌های رگ دارد. علاوه بر نوتروفیل‌های فعال شده، تعداد زیادی از سلول‌های ارتشاحی $TH1$ ، $TH17$ ، سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8+، و سلول‌های T $\gamma\delta$ دیده می‌شوند، که نشانگر وجود ارتباطی میان پاسخ‌های ایمنی خودواکنش‌ده ذاتی و تطبیقی است. اتوآنتی‌بادی‌های ضد α -انولاز سلول‌های آندوتلیال، پروتئین اتصال‌یابنده به سلنیوم، و آنتی‌بادی‌های ضد *Saccharomyces cerevisiae* در جریان خون یافت شده‌اند، اما نقش آنها در بیماری‌زایی هم‌چنان نامشخص است. یک مطالعه درباره ارتباطات ژنومی که اخیراً انجام شد، ارتباط شناخته‌شده میان سندرم بهجت و انجام HLA-B*51 را تأیید کرد و ارتباط مستقل دیگری را با منطقه MHC کلاس I نشان داد. به علاوه، ارتباطی نیز با جایگاه IL-10 و IL-23R-IL-12RB2 مشاهده شد. نکته جالب توجه آن است که واریانی از IL-10 که با بیماری ارتباط داشت، با کاهش ظهور mRNA و کاهش تولید پروتئین مطابقت و همبستگی داشت.

تظاهرات بالینی

زخم‌های آفتی راجعه، یک جزء لازم و لاینفک برای تشخیص هستند. زخم‌ها معمولاً دردناک هستند، دارای عمق کم یا زیاد همراه با یک قاعده نکروتیک متمایل به زرد در

مرکز هستند، به صورت منفرد یا در دستجاتی ظاهر می‌شوند، و در تمام مناطق حفره دهانی قرار گرفته‌اند. زخم‌های کوچک، با قطر کمتر از ۱۰mm، در ۸۵٪ بیماران دیده می‌شوند، در حالی که ضایعات بزرگ یا تبخال‌مانند شیوع کمتری دارند. زخم‌ها برای ۲-۱ هفته پابرجا مانده و بدون گذاشتن جوشگاه^۱ فروکش می‌کنند. زخم‌های تناسلی از شیوع کمتری برخوردار ولی اختصاصی‌ترند، دردناک هستند، حشفه پنیس^۲ یا پیشابراه را مبتلا نمی‌کنند، و در اسکروتوم جوشگاه بر جای می‌گذارند.

درگیری پوستی در ۸۰٪ بیماران دیده می‌شود و شامل فولیکولیت، اریتما ندوزوم^۳، یک اگزانتم^۴ شبه‌آکنه، و، به ندرت، واسکولیت، سندرم Sweet، و پیودرما گانگرنوزوم است. واکنش‌دهی التهابی غیراختصاصی پوست نسبت به هر گونه خراشیدگی یا تزریق داخل‌پوستی سالیین (آزمون پاترنزی)^۵، یک تظاهر شایع و اختصاصی است.

درگیری چشم با پان‌یوئیت دوطرفه جوشگاه‌گذار هولناک‌ترین عارضه است، زیرا گاهی به سرعت به‌سوی کوری پیشرفت می‌کند. درگیری چشم، که در ۵۰٪ بیماران روی می‌دهد، معمولاً در شروع بیماری وجود دارد، ولی هم‌چنین ممکن است در عرض چند سال نخست بیماری ایجاد گردد. علاوه بر التهاب عنبیه^۶، در برخی موارد سندرم می‌توان یوئیت خلفی، انسدادهای عروق شبکیه و نوریت اپتیک را مشاهده کرد.

آرتریتی که دفرمیتی ایجاد نمی‌کند یا دردهای مفصلی در ۵۰٪ بیماران دیده می‌شوند و زانو‌ها و مچ پاها را مبتلا می‌کنند. ترومبوز ورید محیطی سطحی یا عمقی در ۳۰٪ بیماران دیده می‌شود. آمبولی ریه یک عارضه نادر است. ورید اجوف فوقانی گاهی مسدود می‌شود و یک تابلوی بالینی ناگوار ایجاد

- | | |
|---------------------|----------------|
| 1- scar | 2- glans penis |
| 3- erythema nodosum | 4- exanthem |
| 5- pathergy test | 6- iritis |

روز) و آزاد—یوپیرین ($3-2\text{mg/kg}$ در روز) هستند. سیکلوسپورین (5mg/kg)، به تنهایی یا همراه با آزاتیوپرین، برای یووئیت تهدیدگر بینایی مورد استفاده قرار گرفته است. دوزهای ضربه‌ای (پالس) سیکلوفسفامید در اوایل سیر بیماری برای آنوریسیم‌های شریان ریوی یا شرایین محیطی سودمندند. درمان ضد فاکتور نکروز تومور در پان‌یووئیت مقاوم به داروهای سرکوبگر ایمنی توصیه می‌شود. تجویز این درمان تیزی دید^۳ را در بیش از دوسوم بیماران بهبود می‌بخشد.

پلی میوزیت، درماتومیوزیت، و میوزیت جسم انکلوژیونی

Marions C. Dalakas

میوپاتی‌های التهابی معرف بزرگترین گروه علل اکتسابی و بالقوه درمان‌پذیر ضعف عضلات اسکلتی هستند. آنها به سه گروه عمده تقسیم‌بندی می‌شوند: پلی میوزیت (PM)، درماتومیوزیت (DM)، و میوزیت جسم انکلوژیونی^۴ (IBM).

قابلیت‌های بالینی

میزان شیوع میوپاتی‌های التهابی ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد می‌شود. PM به عنوان یک موجودیت منفرد^۵ بیماری نادری است. DM کودکان و بزرگسالان هر دو، و زنان را بیش از مردان، مبتلا می‌کند. IBM در مردان سه برابر شایعتر از زنان و در سفیدپوستان شایعتر از سیاهپوستان است، و بیش از همه احتمال دارد که اشخاص با سن بیش از ۵۰ سال را مبتلا کند. این بیماری‌ها به صورت ضعف عضلانی پیشرونده و متقارن بروز می‌کنند (به جز IBM، که می‌تواند واجد یک

می‌کند. درگیری شریانی در کمتر از ۵٪ بیماران روی می‌دهد و با آئورتیت یا آنوریسیم شریانی محیطی و ترومبوز شریانی ظهور می‌کند. واسکولیت شریان ریوی، که خود را با تنگی نفس، سرفه، درد سینه، خلط خونی، و وجود ارتشاح در پرتونگاری از قفسه سینه نشان می‌دهد، در ۵٪ بیماران گزارش شده است و باید از بیماری ترومبوآمبولیک افتراق داده شود، زیرا مستلزم درمان ضد التهابی و نه ترومبولیتیک است.

درگیری نورولوژیک (۱۰-۵٪) عمدتاً در شکل پارانشیمی ظاهر می‌شود (۸۰٪)؛ این درگیری با ابتلای ساقه مغز همراه است و پیش‌آگهی وخیمی دارد (سندرم بهجت CNS). IL-6 در مایع مغزی - نخاعی این بیماران افزایش پابرجایی پیدا می‌کند. ترومبوز وریدی مغز به طور شایع‌تری در سینوس‌های سائیتال فوقانی و عرضی دیده می‌شود و با سردرد و افزایش فشار درون جمجمه‌ای همراه است. MRI و/یا MRS با پروتون از حساسیت بسیار بالایی برخوردارند و در صورت شک به سندرم بهجت CNS باید مورد استفاده قرار گیرند. درگیری گوارشی در بیماران ژاپنی با شیوع بیشتری دیده می‌شود و از زخم‌های مخاطی روده (شبیه بیماری کرون) تشکیل شده است.

ایپیدیمیت در ۵٪ بیماران دیده می‌شود، در حالی که آمیلوئیدوز نوع AA و گلوامرولونفریت ندارند. یافته‌های آزمایشگاهی عمدتاً عبارت‌اند از شاخص‌های غیراختصاصی التهاب مانند لکوسیتوز و افزایش سرعت رسوب اریتروسیت و نیز سطح پروتئین واکنشی C.

سندرم بهجت

درمان

شدت سندرم معمولاً با گذشت زمان کاهش می‌یابد. به جز در بیماران مبتلا به سندرم بهجت CNS و بیماری عروق اصلی، به نظر می‌رسد که امید به زندگی طبیعی باشد، و تنها عارضه وخیم عبارت از کوری است.

درگیری غشای موکوسی ممکن است به گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی به شکل دهان‌شویه یا خمیر^۲ پاسخ دهد. در موارد شدیدتر، تالیدومید (100mg در روز) مؤثر است. ترومبوفلیت با آسپیرین (325mg در روز) درمان می‌شود. کلسی‌سین می‌تواند در تظاهرات مخاطی - پوستی و آرتریت سودمند باشد. یووئیت و سندرم بهجت CNS نیازمند درمان سیستمیک با گلوکوکورتیکوئید (پردنیزون، 1mg/kg در

۱- magnetic resonance spectroscopy: اسپکتروسکوپی از طریق رزونانس مغناطیسی

2- paste

3- visual acuity

4- inclusion body myositis

۵- یعنی بدون همراهی سایر بیماری‌ها (به تنهایی) - مترجم.

الگوی نامتقارن باشد). بیماران معمولاً از دشواری فزاینده در انجام کارهای روزمره که نیازمند استفاده از عضلات پروگزیمال هستند (مانند بلندشدن از روی صندلی، بالا رفتن از پله، قدم برداشتن از روی یک مانع [لبه برآمده]، بلندکردن اشیاء، یا شانه کردن موها)، شکایت دارند. حرکات ظریف که وابسته به قدرت عضلات دیستال هستند (مانند بستن دکمه پیراهن، دوزندگی، بافندگی، یا نوشتن)، فقط در مراحل آخر سیر PM و DM، ولی در مراحل نسبتاً زودرس IBM، مبتلا می‌شوند. افتادن (سقوط کردن) در IBM شایع است، که دلیل آن درگیری زودرس عضله چهارسر [ران] همراه با خمیدگی (پیچیدن)^۲ زانوها است. عضلات چشمی، حتی در موارد پیشرفته درمان نشده، درگیر نمی‌شوند؛ اگر این عضلات مبتلا باشند، تشخیص میوپاتی التهابی باید مورد تردید قرار گیرد. عضلات صورت در PM و DM مبتلا نیستند، ولی ضعف خفیف عضلات صورت در بیماران مبتلا به IBM شایع است. در کلیه اشکال میوپاتی التهابی، عضلات حلق و فلهکسور گردن اغلب درگیر هستند، که به دیسفاژی یا دشواری در بالا نگه داشتن سر (افتادگی سر)^۳ منجر می‌شود. در موارد پیشرفته و به‌ندرت در موارد حاد، عضلات تنفسی نیز ممکن است مبتلا باشند. ضعف شدید، اگر درمان نشود، تقریباً همیشه با تحلیل عضلانی همراه است. حس بیمار طبیعی باقی می‌ماند. رفلکس‌های تاندونی برقرار می‌مانند، ولی ممکن است در عضلات به‌شدت ضعیف‌شده یا آتروفیه (به ویژه در IBM، که در آن آتروفی عضلات چهارسر و دیستال شایع است) موجود نباشند. درد عضله^۴ و حساسیت آن نسبت به لمس ممکن است در شمار اندکی از بیماران (معمولاً در مراحل اولیه بیماری، و به ویژه در DM همراه با اختلالات بافت همبند) روی دهند. ضعف در PM و DM به صورت تحت‌حاد در طول یک دوره چند هفته‌ای یا چند ماهه و به‌ندرت به صورت حاد پیشرفت می‌کند؛ برعکس، IBM بسیار آهسته (در طول سال‌ها) پیشرفت می‌کند و شبیه دیستروفی عضلانی دوره پایانی عمر (فصل ۴۶۲e) یا اختلال به آهستگی پیشرونده نوروں حرکتی (فصل ۴۵۲) است.

درماتومایوزیت DM یک اختلال مشخص و بارز است که از روی یک راش مشخصه مورد شناسایی قرار می‌گیرد که همزمان با (یا، در موارد بیشتری، پیش از) ضعف عضلانی پدیدار می‌شود. این راش ممکن است از یک تغییر رنگ آبی-ارغوانی بر روی پلک‌های فوقانی همراه با ایم (راش هلیوتروپ؟؛ شکل ۳-۳)، یک راش قرمز مسطح بر روی صورت و بخش فوقانی تنه، و اریتم برآمدگی بندهای انگشتان همراه با بثورات برجسته بنفش‌رنگ ورقه‌ورقه (علامت گاترون؟؛ شکل ۴-۲۳)، تشکیل شده باشد. راش اریتماتو هم‌چنین می‌تواند بر روی سایر سطوح بدن، شامل زانو، آرنج، قوزک‌ها، گردن و بخش قدامی سینه (اغلب به

تابلوهای ویژه
(جدول ۱-۳۸۸)

پلی‌مایوزیت

زمان واقعی آغاز PM را نمی‌توان به

۱- مانند جدول سنگی پیاده‌رو - مترجم.

2- buckling

3- head drop

4- myalgia

5- zidovudine

۶- heliotrope rash: راش یاس کیودرنگ

7- Gottron's sign

جدول ۱-۳۸۸ ویژگی‌های مربوط به میویتی‌های التهابی			
ویژگی	پلی میوزیت	درماتومیوزیت	میوزیت جسم آنکلوژیونی
سن آغاز بیماری	< ۱۸ سال	دورهٔ بزرگسالی و دورهٔ کودکی	< ۵۰ سال
ارتباط خانوادگی	خیر	خیر	بلی، در برخی از موارد نادر
تظاهرات خارج عضلانی	بلی	بلی	بلی
اختلالات همراه			
بیماری‌های بافت همبند	بلی ^۱	اسکلرودرمی و بیماری مختلط بافت همبند (سندرم‌های همپوشانی)	بلی، نزد ۲۰٪ موارد ^۱
بیماری‌های سیستمیک خودایمن ^۲	شایع	ناشایع	ناشایع
بدخیمی	خیر	بلی، نزد ۱۵٪ موارد	خیر
ویروس‌ها	بلی ^۳	ناثبت‌نشده	بلی ^۳
داروها ^۴	بلی	بلی، به ندرت	خیر
انگل‌ها و باکتری‌ها ^۵	بلی	خیر	خیر

۱- لویوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن، اسکلروز سیستمیک، بیماری مختلط بافت همبند.

۲- بیماری کرون، واسکولیت، سارکوئیدوز، سیروز صفراوی اولیه، بیماری سلیاک بزرگسالان، بیماری مزمن پیوند علیه میزبان، لویوس دیسکوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان، سندرم بهجت، میاستنی گراو، آکنهٔ برق‌آسا (a. fulminans)، درماتیت هریتی فرم، پسوریازیس، بیماری هاشیموتو، بیماری‌های گرانولوماتو، آگاماگلوبولینمی، گاموپاتی تک‌دومانی، سندرم هیپراتروزیوفیلیک، بیماری لایم، بیماری کاوازاکی، ترومبوسیتوپنی خودایمن، پورپورای هیپرگاماگلوبولینمیک، کمبود مادرزادی کمپلمان، کمبود IgA.

۳- HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) و HTLV-1 (ویروس لنفوترنیک سلول T انسانی نوع I).

۴- داروها شامل بنی‌سیلامین (درماتومیوزیت و پلی‌میوزیت)، زی‌دودین (پلی‌میوزیت)، استاتین‌ها (میوزیت نکروزان، سق، یا خودایمن)، و تریپتوفان آلوده (بیماری شبه درماتومیوزیت) هستند. سایر داروهای میوتوکسیک ممکن است موجب میویتی (ولی نه یک میویتی التهابی) شوند (برای جزئیات به متن رجوع شود).

۵- انگل‌ها (تک‌یاخته‌ها، سستوها، نماتودها)، میوزیت گرمسیری و باکتریایی (پیومیوزیت).

صورت یک علامت^{۱/۷}، یا کمر و شانه (علامت شال^۲)

ایجاد شود و ممکن است پس از قرارگیری در معرض آفتاب بدتر شود. در برخی بیماران راش خارش‌دار است (به ویژه بر روی پوست سر، سینه و پشت). قوس‌های مویرگی گشاد در قاعدهٔ ناخن‌ها نیز مشخصهٔ بیماری هستند. کوتیکول‌های مو ممکن است نامنظم، ضخیم‌شده و از شکل افتاده^۳ باشند، و مناطق لاترال و کف‌دستی^۴ انگشتان ممکن است خشن و ترک‌دار (شکافدار) - همراه با خطوط افقی نامنظم «کثیف»، شبیه دست مکانیک‌ها^۵ - شوند. ضعف ممکن است خفیف، متوسط یا آنقدر شدید باشد که منجر به ضعف هر چهار اندام (کوآدری‌پارزی)^۶ گردد. در مواردی قدرت عضله طبیعی به نظر می‌رسد، که وجه تسمیهٔ اصطلاح درماتومیوزیت بدون میوزیت^۷ است. اما هنگامی که در چنین مواردی بیوپسی عضله انجام می‌شود، اغلب التهاب قابل ملاحظهٔ دورعروقی و

پری‌میزیومی دیده می‌شود.

DM معمولاً به تنهایی روی می‌دهد، ولی ممکن است با اسکلرودرمی و بیماری مختلط بافت همبند همپوشانی^۸ داشته باشد. فاسئیت و ضخیم‌شدگی پوست شبیه آنچه در موارد مزمن DM دیده می‌شود، در بیماران مبتلا به سندرم اوتوئیتوفیلی - میالژی که با مصرف L-تریپتوفان آلوده در ارتباط است، روی داده‌اند.

میوزیت جسم آنکلوژیونی در بیماران با سن بیش

- | | |
|---------------------|---------------|
| 1- V sign | 2- shawl sign |
| 3- distorted | 4- palmar |
| 5- mechanic's hands | |

ع-quadriparesis: فلج ناقص هر چهار اندام

- 7- dermatomyositis sine myositis
8- overlap

از ۵۰ سال، IBM شایعترین میوپاتی التهابی است. این بیماری اغلب به اشتباه PM تشخیص داده می‌شود و فقط بعداً وقتی یک بیمار مبتلا به PM فرضی (احتمالی) به درمان پاسخ نمی‌دهد، مورد شک قرار می‌گیرد. ضعف و آتروفی عضلات دیستال، به ویژه اکستنسورهای پا و فلکسورهای عمقی انگشتان دست، در تقریباً کلیه موارد IBM روی می‌دهند و ممکن است یک سرخ برای تشخیص زودرس باشند. در برخی از موارد بیماری به صورت افتادن (سقوط) شخص بروز می‌کند که ناشی از کلاپس زانوهای بیمار به دلیل ضعف زودرس عضله چهارسر است. در سایر موارد بیماری به صورت ضعف عضلات کوچک پنجه دست (به ویژه فلکسورهای انگشتان) بروز می‌کند، و بیماران از ناتوانی در نگه داشتن اشیایی مانند چوگان گلف^۱ یا انجام کارهایی مانند چرخاندن کلید یا گره زدن شکایت دارند. در برخی از موارد ضعف و آتروفی همراه آن می‌تواند نامتقارن باشند و به طور انتخابی عضلات چهارسر، ایلئوپسواس، سه‌سر، دوسر و فلکسورهای انگشتان دست را درگیر کنند (شبیه یک بیماری نورون حرکتی تحتانی). دیسفاژی شایع است و نزد تا ۶۰٪ بیماران مبتلا به IBM روی می‌دهد، و ممکن است منجر به حملات خفگی (اختناق)^۲ شود. معاینه حس بیمار عموماً طبیعی است؛ در برخی از بیماران حس ارتعاش در مچ پا اندکی کاهش می‌یابد که احتمالاً مربوط به سن است. الگوی ضعف [عضلات] دیستال، که ظاهراً شبیه بیماری نورون حرکتی یا اعصاب محیطی است، ناشی از روند میوپاتیکی است که به طور انتخابی عضلات دیستال را مبتلا می‌کند. پیشرفت بیماری آهسته ولی ثابت و یکنواخت است، و بیشتر بیماران در عرض چندین سال از آغاز بیماری نیازمند یک وسیله کمکی مانند عصا، راه‌بر^۳ یا صندلی چرخدار هستند.

در دست‌کم ۲۰٪ موارد، IBM با بیماری‌های سیستمیک خودایمن یا بیماری‌های بافت همبند همراه است. تجمع خانوادگی IBM تبیین ممکن است روی دهد؛ این موارد تحت عنوان IBM التهابی خانوادگی خوانده می‌شوند. این اختلال جدا از میوپاتی جسم انکلوژیونی ارثی (h-IBM) است؛ بیماری اخیر معرف یک گروه ناهمگن از سندرم‌های ارثی مغلوب و، با شیوع کمتر، غالب است. h-IBMها میوپاتی‌هایی غیرالتهابی هستند. زیرگروهی از h-IBM که در آن عضله چهارسر درگیر نمی‌شود، به صورت یک اختلال

جداگانه و مشخص ظهور کرده است. این اختلال، که در ابتدا نزد یهودی‌های ایرانی توصیف شد و هم‌اکنون در بسیاری از گروه‌های قومی دیده می‌شود، با کروموزوم 9P1 ارتباط دارد و ناشی از جهش در ژن N-UDP- استیل‌گلوکوزامین ۲-اپی‌مراز/N- استیل‌مانوزامین کیناز (GNE) است.

یافته‌های بالینی همراه

تظاهرات خارج عضلانی

اینها ممکن است با درجات متغیر در بیماران مبتلا به PM یا DM وجود داشته باشند، و شامل موارد زیر هستند:

۱. نشانه‌های سیستمیک، مانند تب، احساس کسالت، کاهش وزن، درد مفصل، و پدیده رینو، به ویژه هنگامی که میوپاتی التهابی با یک اختلال بافت همبند همراه است.
۲. همکشی^۴ مفصل، غالباً در DM و به ویژه در کودکان.
۳. دیسفاژی و نشانه‌های گوارشی، ناشی از درگیری عضلات مخطط حلق دهانی^۵ و بخش فوقانی مری (به ویژه در DM و IBM).
۴. اختلالات قلبی، شامل نقائص هدایت دهلیزی - بطنی، تاکی‌آریمی‌ها، کاردیومیوپاتی دیلاته^۶، کاهش فراکسیون پرتابی^۷، و نارسایی احتقانی قلب، که به ندرت می‌توانند رخ دهند، چه به دلیل خود بیماری و چه به دلیل هیپرتانسیون^۸ همراه با استفاده درازمدت از گلوکوکورتیکوئیدها.
۵. اختلال کارکرد روی، ناشی از ضعف عضلات سینه، پنومونیت ناشی از دارو (مثلاً، متوترکسات) یا بیماری [بافت] بینابینی ریه، که ممکن است موجب تنگی نفس، سرفه بدون خلط و پنومونی ناشی از آسیب‌رسانی شوند. بیماری بینابینی ریه ممکن است پیش از میوپاتی یا در مراحل اولیه بیماری روی دهد، و نزد تا ۱۰٪ بیماران مبتلا به PM یا DM ایجاد می‌شود، که بیشتر آنها

۱- چوب گلف

۲- choking: قطع تنفس بر اثر بستن یا فشردن راه هوایی یا حالت ناشی از آن - مترجم.

۳- walker: وسیله‌ای برای راه‌بردن یا حرکت دادن بیمار - مترجم.

4- contracture

5- oropharynx

6- dilated c.

۷- ejection fraction: جزء (بخش) پرتابی

۸- افزایش فشار خون

به‌خوبی شناخته‌شده، در بیماران مبتلا به DM که همچنین دارای تظاهرات اسکلروز سیستمیک یا بیماری مختلط بافت همبند (مانند ضخیم‌شدگی اسکلروتیک درم، همکشی، کاهش تحرک مری، میکروآنژیوپاتی، و رسوبات کلسیم) هستند، روی می‌دهد (جدول ۱-۳۸۸). برعکس، علائم آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا سندرم شوگر در بیماران مبتلا به DM بسیار نادر هستند. بیماران مبتلا به سندرم همپوشانی DM و اسکلروز سیستمیک ممکن است دارای یک آنتی‌بادی ضد هسته‌ای خاص (آنتی-PM/Scl) باشند که بر علیه یک کمپلکس پروتئینی هسته عمل می‌کند.

بیماری‌های

موارد زیر به طور غیرمستقیم وجود یک اتیولوژی خودایمن برای میوپاتی‌های التهابی را تقویت می‌کنند: همراهی با سایر بیماری‌های خودایمن یا بیماری‌های بافت همبند؛ وجود اتوآنتی‌بادی‌های مختلف؛ همراهی با ژنهای MHC^۳ خاص؛ نمایان شدن میوتوکسیسیته با واسطه سلول T یا میکروآنژیوپاتی با واسطه کمپلمان؛ و پاسخ به درمان ایمونولوژیک (ایمنی‌درمانی).

اتوآنتی‌بادی‌ها و ایمونونژتیک اتوآنتی‌بادی‌های مختلف بر ضد آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای) و آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمی نزد تا ۳۰٪ بیماران مبتلا به میوپاتی‌های التهابی یافت شده‌اند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سیتوپلاسمی، بر علیه ریبونوکلوپروتئین‌های سیتوپلاسمی دخیل در روندهای ساخت پروتئین (آنتی‌سنتازها) یا انتقال ترجمه‌ای^۴ (ضد ذرات شناسایی‌کننده سیگنال^۵) عمل می‌کنند. آنتی‌بادی ضد سنتاز هیستیدیل-*anti-Jo-1* RNA^۶ ناقل^۶، به نام *anti-Jo-1*، ۷۵٪ سنتاز آنتی‌سنتازها را تشکیل می‌دهد و از نظر بالینی سودمند است، زیرا تا ۸۰٪ بیماران دارای آنتی‌بادی‌های *anti-Jo-1* به بیماری بینایی ریه مبتلا هستند. برخی بیماران دارای آنتی‌بادی *anti-Jo-1*، همچنین واجد پدیده رینو، آرتریت

آنتی‌بادی‌هایی بر ضد t-RNA سنتازها دارند (همان‌گونه که در پایین شرح داده شده است).

۶. کلسیفیکاسیون‌های زیرپوستی، در DM، که گاه بر روی پوست بیرون می‌زنند و موجب پیدایش زخم و عفونت می‌شوند.

۷. آرترالژی (درد مفصل)، سینوویت، یا آرتروپاتی از شکل‌اندازنده^۱ همراه با نیمه‌دررفتگی در مفاصل بین‌بندی، که می‌توانند در برخی از بیماران مبتلا به DM و PM که دارای آنتی‌بادی‌های Jo-1 هستند، روی دهند (به پایین رجوع شود).

همراهی با بدخیمی‌ها

اگرچه کلیه میوپاتی‌های التهابی می‌توانند به‌طور اتفاقی با ضایعات بدخیم همراه باشند (به ویژه در گروه‌های سنی بالاتر)، ولی به‌نظر می‌رسد که میزان بروز اختلالات بدخیم فقط در مبتلایان به DM (ولی نه PM یا IBM) به‌طور اختصاصی افزایش می‌یابد. شایع‌ترین تومورهای همراه با DM عبارت‌اند از سرطان تخمدان، سرطان پستان، ملانوم، سرطان کولون، و لنفوم غیرهوکینی. میزان جستجوی لازم جهت یافتن یک نئوپلاسم مخفی در بزرگسالان مبتلا به DM بستگی به شرایط بالینی دارد. تومورها در این بیماران معمولاً از روی یافته‌های غیرطبیعی در سابقه طبی و معاینه فیزیکی بیمار و نه از طریق یک بررسی کور گسترده تشخیص داده می‌شوند. بیشتر شواهد بر ضد انجام بررسی‌های گران‌قیمت، تهاجمی و غیرهدایت‌شده جهت جستجوی تومور هستند. در بیشتر موارد یک معاینه فیزیکی سالانه کامل شامل معاینه لگن، پستان (ماموگرام، اگر لازم باشد)، و رکتوم (همراه با کولونوسکوپی برحسب سن و تاریخچه خانوادگی)، آنالیز ادرار، شمارش کامل خون، آزمونهای اجزای شیمیایی خون، و عکس سینه بایستی کفایت کنند. در آسیایی‌ها سرطان نازوفارنکس شایع است، و معاینه دقیق گوش‌ها، بینی و گلو لازم است. اگر از نظر بالینی شک به بدخیمی وجود داشته باشد، غربالگری از طریق اسکن PET کل بدن باید مدنظر باشد.

سندرم‌های همپوشانی

همپوشانی^۲ همراهی میوپاتی‌های التهابی با بیماری‌های بافت همبند را توصیف می‌کند. یک سندرم همپوشانی

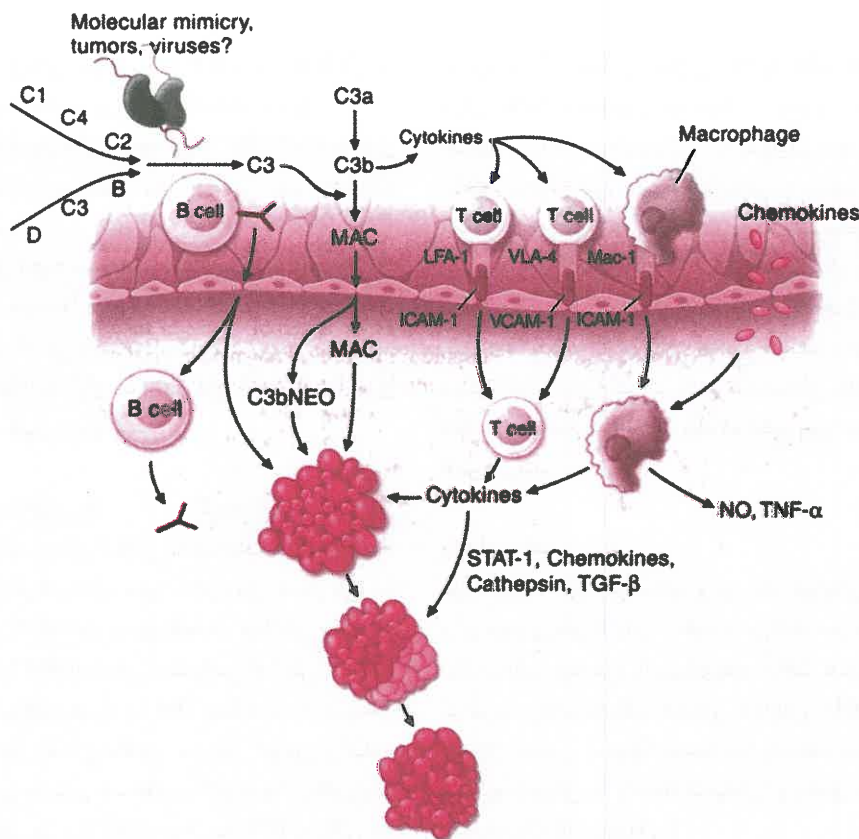
۱- ایجادکننده دفرمیتی

2- overlap syndrome

3- major histocompatibility complex

4- translational transport 5- signal-recognition particles

6- histidyl-transfer RNA synthetase



شکل ۱-۳۸۸ ایمونوپاتوژنز در ماتومیوزیت، فعال‌شدگی کمپلمان، احتمالاً توسط اتوانتی‌بادی‌ها (Y)، علیه سلول‌های آندوتلیال و تشکیل C3 از طریق مسیر کلاسیک یا جایگزین. C3 فعال شده موجب تشکیل C3b، C3bNEO، و کمپلکس‌های حمله غشایی (MAC) می‌شود، که درون و اطراف دیواره سلول‌های آندوتلیال مویرگ‌های آندومیزیوم رسوب می‌کنند. رسوب MAC موجب تخریب مویرگ‌ها، ایسکمی، یا ریزانفارکت‌هایی که بیش از همه در محیط فاسیکول‌ها نمایان هستند، و آتروفی دورفاسیکولی می‌شود. سلول‌های B، سلول‌های دندریتی پلاسماستیتوئید، سلول‌های CD4⁺ T، و ماکروفاژها از جریان خون به عضله رفت و آمد می‌کنند. ظهور مولکول چسبندگی سلول عروقی (VCAM) و مولکول چسبندگی درون سلولی (ICAM) بر روی سلول آندوتلیال، توسط سیتوکین‌های آزاد شده از سلول‌های نک‌هسته‌ای القا می‌شود. انتگرین‌ها، اختصاصاً آنتی‌ژن فعال‌سازی بسیار دیررس (VLA) شماره ۴ و آنتی‌ژن مرتبط با کارکرد لکوسیت (LFA) شماره ۱، به VCAM و ICAM متصل می‌شوند و روند ارتشاح سلول‌های T و ماکروفاژها از خلال دیواره سلول آندوتلیال به درون عضله را پیش می‌برند.

تخریب و ترمیم DNA دخیل باشد، در یک‌سوم بیماران مبتلا به IBM یافت شده‌اند. هرچند اهمیت این آنتی‌بادی‌ها در بیماری‌زایی هنوز شناخته نشده است، ولی آنها وجود یک واکنش ایمنی را نشان می‌دهند (همان‌گونه که در زیر شرح داده شده است).

غیرسایند، و مولکول‌های MHC از نوع DR3 و DRw52 هستند. هاپلوتیپ‌های DR3 (عنوان مولکولی DQB1*0201، DRB1*0301) نزد ۷۵٪ بیماران مبتلا به PM و IBM یافت می‌شوند، در حالی که در DM جوانان فراوانی DQA1*0501 افزایش می‌یابد (فصل ۳۷۳). آنتی‌بادی‌های ضد '۵- نوکلئوتیداز 1A سیتوزولی (آنزیمی که به فراوانی در عضله ظهور می‌یابد و به نظر می‌رسد در

می‌گیرد). سلول‌های $CD8^+$ T سیتوتوکسیک محتوی گرانول‌های گرانزیم و پرفورین هستند که به سمت سطح رشته‌های عضلانی نشانه‌گیری شده‌اند و از ظرفیت القای میونکروز (نکروز عضله) برخوردارند. آنالیز مولکول‌های گیرنده سلول T که توسط سلول‌های $CD8$ ارتشاحی ظهور می‌یابند، نشانگر تزاید (توسعه) دودمانی و سکانس‌های حفظ‌شده در منطقه اتصال‌یابنده به آنتی‌ژن است، که هر دو دلالت بر وجود یک پاسخ سلول T دارند که توسط آنتی‌ژن هدایت می‌شود. این که آنتی‌ژن‌های مفروض سکانس‌های درونزاد (مانند عضلانی) یا برونزاد (مانند ویروسی) هستند، نامشخص است. ویروس‌ها درون رشته‌های عضلانی شناسایی نشده‌اند. مولکول‌های هم‌تحریکی^۴ و گیرنده‌های مربوطه‌شان، که برای روند فعال‌شدگی سلول T و شناسایی آنتی‌ژن اهمیت بنیادین دارند، در PM و IBM به شدت در سطح بالاتر تنظیم می‌شوند.^۵ همان‌گونه که در بالا اشاره شد، تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد^۵ - نوکلئوتیداز 1A سیتوزولی در برخی از بیماران نشانگر آن است که سلول‌های B و دستگاه ایمنی هومورال نیز ممکن است در [ایجاد IBM نقش داشته باشند. مولکول‌های مهم و کلیدی دخیل در سیتوتوکسیسیته با میانجی‌گری سلول T، در شکل ۳۸۸-۲ نشان داده شده‌اند.

نقش عوامل غیرایمنی در IBM در IBM، وجود رسوبات آمیلوئیدی قرمز کنگو- مثبت^۶ درون برخی از رشته‌های عضلانی واکوئل‌دار و میتوکندری‌های غیرطبیعی با رشته‌های سیتوکروم اکسیداز- منفی دلالت بر آن دارند که، علاوه بر جزء خودایمن، یک روند تخریبی (دژنراتیو) نیز در بیماری وجود دارد. همانند بیماری آلزایمر، رسوبات درون‌سلولی آمیلوئید در IBM علیه پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)، آمیلوئید β ، کیموترپسین، آپولیپوپروتئین E، پرسنیلین^۷، اوبی‌کیتین^۸، و قالب T مانند^۹ فسفریله واکنش ایمونولوژیک نشان می‌دهند، ولی مشخص نیست که آیا این رسوبات (که در سایر میوپاتی‌های واکوئل نیز دیده می‌شوند)

مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک در DM، مکانیسم‌های ایمنی هومورال دخیل هستند، که به یک میکروآنژیوپاتی و ایسکمی عضله منجر می‌شوند (شکل ۳۸۸-۱). ارتشاحات التهابی آندومیزیومی از سلول‌های B که در نزدیکی سلول‌های $CD4^+$ T قرار گرفته‌اند، سلول‌های دندریتی پلاسما سیتوئید، و ماکروفاژها تشکیل یافته‌اند؛ فقدان نسبی تهاجم لنفوسیت‌ها به رشته‌های عضلانی غیرنکروتیک وجود دارد. تصور می‌شود که فعال‌شدگی کمپلکس حمله‌ای ممبرانولیتیک^۱ جزء C5b-9 کمپلمان یک رویداد زودرس حیاتی و مهم باشد که موجب به راه افتادن روندهای زیر می‌شود؛ آزادشدن کموکین‌ها و سیتوکین‌های التهاب‌زا، القای ظهور مولکول شماره ۱ چسبندگی سلول عروقی (VCAM-1) و مولکول شماره ۱ چسبندگی درون‌سلولی (ICAM-1) بر روی سلول‌های آندوتلیال، و تسهیل مهاجرت سلول‌های لنفوئید فعال‌شده به فضاهای پری‌میزیومی و آندومیزیومی. نکروز سلول‌های آندوتلیال، کاهش تعداد مویرگ‌های آندومیزیوم، ایسکمی، و تخریب رشته عضلانی که شبیه ریزانفارکت^۲ است، روی می‌دهند. مویرگ‌های باقیمانده غالباً در پاسخ به روند ایسکمیک دارای مجاری گشاد هستند. عروق خونی درون عضلانی بزرگتر نیز ممکن است به همان صورت مبتلا باشند. آتروفی دورفاسیکولی باقی‌مانده نشانگر هیپوپرفوزیون آندوفاسیکولار (درون‌فاسیکولی) است که در محیط فاسیکول‌های عضله بارز و نمایان است. افزایش میزان ظهور پروتئین‌های نوع یک^۳ القاذیر توسط انترفرون نیز در این مناطق یافت می‌شود.

برعکس، در PM و IBM، یک مکانیسم سیتوتوکسیسیته با میانجی‌گری سلول T محتمل است. سلول‌های $CD8^+$ T، همراه با ماکروفاژها، رشته‌های عضلانی سالم غیرنکروتیکی را که مولکول‌های MHC کلاس I را به خطا (به‌طور نابجا) ظاهر می‌سازند، در ابتدا احاطه می‌کنند و در نهایت مورد تهاجم قرار می‌دهند و نابود می‌سازند. ظهور MHC-I، که در سارکولم رشته‌های عضلانی طبیعی وجود ندارد، احتمالاً توسط سیتوکین‌هایی القا می‌شود که به وسیله ماکروفاژها و سلول‌های T فعال‌شده ترشح می‌شوند. کمپلکس $CD8/MHC-I$ مشخصه PM و IBM است؛ شناسایی آن به تأیید تشخیص هیستولوژیک PM کمک می‌کند (همان‌گونه که در زیر مورد بحث قرار

1- membranolytic attack complex

2- microinfarct

3- type I

4- co-stimulatory m.

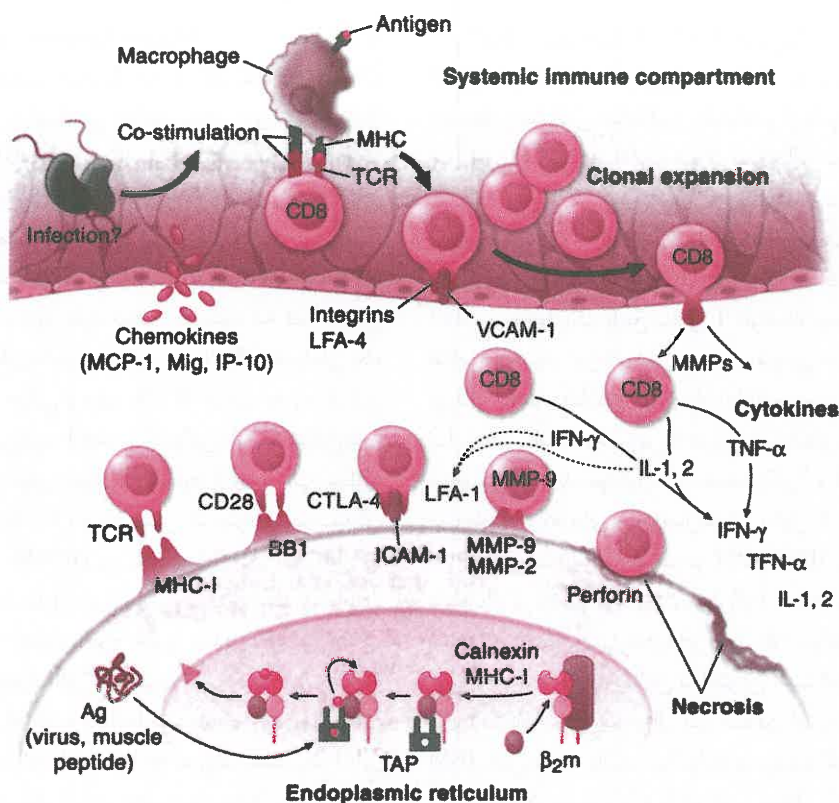
5- upregulation

6- Congo red-positive

7- presenilin

8- ubiquitin

۹- tau: هر علامت یا چیزی شبیه حرف T - مترجم.



شکل ۲-۳۸۸ مکانیسم‌های آسیب عضله با میانجی‌گری سلول در پلی‌میوزیت (PM) و میوزیت جسم انکلوژیونی (IBM). سلول‌های CD8 مختص آن‌تی‌زن در محیط توسعه می‌یابند، از خلال سد آندوتلیال می‌گذرند، و از طریق مولکول‌های گیرنده سلول T (TCR)، که MHC-I به خطا ظهور یافته را شناسایی می‌کنند، مستقیماً به رشته‌های عضلانی اتصال می‌یابند. گیر کردن مولکول‌های هم‌تحریکی (BBI و ICOSL) به لیگاند‌هایشان (CD28، CTLA-4 و ICOS)، در کنار ICAM-1/LFA-1، برهم‌کنش CD8-رشته عضلانی را پایدار می‌سازد. متالوپروتئینازها (MMPها) روند مهاجرت سلول‌های T و اتصال آنها به سطح عضله را تسهیل می‌کنند. نکروز رشته عضلانی به کمک گرانول‌های پرفورین آزادشده از سلول‌های T خودتتهاجمی به وقوع می‌پیوندد. یک اثر میوسیتوتوکسیک مستقیم که توسط سیتوکین‌های آنترفرون γ ، آنترلوکین ۱ یا فاکتور نکروز تومور α اعمال می‌شود نیز، ممکن است نقشی داشته باشد. مرگ رشته عضلانی توسط میانجی‌گری می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس I از یک زنجیره سنگین و یک زنجیره سبک [میکروگلوبولین $\beta 2$ ($\beta 2M$)] تشکیل یافته‌اند که به یک پپتید آن‌تی‌زنی (که توسط پروتئین‌های TAP به درون شبکه آندوپلاسمیک انتقال می‌یابد)، متصل هستند (فصل ۷۷۳).

عضلانی می‌تواند موجب یک واکنش استرسی (فشاری) شبکهٔ آندوپلاسمیک شود که باعث تجمع درون سلولی مولکول‌های فشارنده^۱ یا گلیکوپروتئین‌های بدپیچ‌خورده^۲ و فعال شدن فاکتور هسته‌ای κB (NF- κB) می‌گردد، که به

در پاتوژن بیماری نقش مستقیم دارند یا این که معرّف پدیده‌هایی ثانویه‌اند. همین امر دربارهٔ ناهنجاری‌های میتوکندریایی صادق است، که آنها نیز ممکن است پدیده‌هایی ثانوی به اثرات پیری یا یک اثر جانبی تنظیم [میزان] سیتوکین‌ها در سطح بالاتر باشند. ظهور سیتوکین‌ها و تنظیم در سطح بالاتر MHC کلاس I توسط رشته‌های

بافت شناختی با رشته‌های «قرمز - پاره‌پاره»^۵ مشخص می‌شود. AZT، DNA- γ پلیمرز (آنزیمی که فقط در ماتریکس میتوکندری یافت می‌شود) را مهار می‌کند.

ملاحظات جهانی

اطلاعات ناکافی در زمینه تفاوت‌های احتمالی در میزان شیوع میوپاتی‌های التهابی در بخش‌های مختلف جهان وجود دارد. به نظر می‌رسد که PM بیشتر در آسیا و جنوب اروپا گزارش می‌شود، در حالی که IBM در شمال آمریکا، شمال اروپا و استرالیا بیشتر یافت می‌شود. اینکه آیا این امر ناشی از تفاوت در روش‌های تشخیصی و شناخت بیماری است یا میزان حقیقی شیوع بیماری، هنوز نامشخص است. پیومیوزیت و میوزیت انگلی آشکارا در نواحی گرمسیری شایع‌ترند، در حالی که IBM و PM مرتبط با HIV بیشتر در مناطقی دیده می‌شوند که برای HIV بومی^۶ هستند. در بیماران آسیایی، به نظر می‌رسد که سرطان نازوفارنکس یک بدخیمی است که با شیوع بیشتری با DM همراه است؛ بنابراین، جستجوی اختصاصی برای این تومورها در جمعیت مذکور لازم است.

تشخیصی افتراقی

تابلوی بالینی راش معمول پوستی و ضعف عضلانی پروگزیمال یا منتشر دارای علل اندکی غیر از DM است. اما، ضعف عضلات پروگزیمال بدون درگیری پوست می‌تواند ناشی از بسیاری از اختلالات غیر از PM یا IBM باشد.

ضعف عضلانی پیشرونده تحت حاد یا مزمن

این وضعیت ممکن است ناشی از اختلالات عصب‌زدا^۷، مانند آتروفی‌های عضلانی ستون مهره‌ای یا اسکروز لاترال آمیوتروفیک (فصل ۴۵۲)، باشد. افزون بر ضعف عضلانی، علائم [درگیری] نورون حرکتی فوقانی^۸ در بیماری دوم و علائم عصب‌زدایی^۹ که از طریق الکترومیوگرافی (EMG)

فعال شدن بیشتر سیتوکین‌ها می‌انجامد.

همراهی با عفونت‌های ویروسی و نقش رتروویروس‌ها

ویروس‌های مختلف (شامل کوکزاکی ویروس‌ها، آنفلوآنزا، پارامیکسوویروس‌ها، اورین، سینتومگالوویروس، و ویروس اپشتین - بار) به‌طور غیرمستقیم با میوزیت ارتباط داشته‌اند. در مورد کوکزاکی ویروس‌ها، یک روند میوزیت خودایمن پیشنهاد شده است که پدیده شباهت مولکولی^۱ آن را به راه می‌اندازد، که دلیل آن شباهت ساختمانی میان سنتتاز هیسیتیدیل-RNA ناقل (که هدف آنتی‌بادی Jo-1 است؛ به بالا رجوع شود) و RNA ژنومی یک پیکورناویروس حیوانی (به نام ویروس آنفالومیوکاردیت) است. اما، مطالعات مربوط به آزمون حساس واکنش زنجیره پلیمرز (PCR) در موارد مکرر نتوانسته‌اند وجود چنین ویروس‌هایی را در بیوپسی عضله تأیید کنند.

بهترین شاهد وجود یک ارتباط ویروسی در PM و IBM مربوط به رتروویروس‌ها است. برخی از افراد آلوده به HIV یا ویروس لنفوئروپیک سلول T انسانی (HTLV) شماره ۱ مبتلا به PM یا IBM می‌شوند؛ اختلال مشابهی در نخستی‌های^۲ غیرانسانی آلوده به ویروس نقص ایمنی میمونی^۳ توصیف شده است. میوپاتی التهابی می‌تواند به‌عنوان تظاهر اولیه یک عفونت رتروویروسی پدید آید، یا این که میوزیت می‌تواند در مراحل بعدی سیر بیماری ایجاد شود. آنتی‌ژن‌های رتروویروسی فقط در برخی از ماکروفاژهای آندومیزیوم و نه درون خود رشته‌های عضلانی شناسایی شده‌اند؛ این امر دلالت بر آن دارد که عفونت پایدار و پابرجا و روند هم‌تاسازی (رپلیکاسیون) ویروسی درون عضله به وقوع نمی‌پیوندد. یافته‌های بافت‌شناختی همانند PM یا IBM رتروویروس-منفی هستند. سلول‌های T ارتشاحی در عضله به صورت دودمانی هدایت و سازماندهی می‌شوند و تعدادی از آنها مختص رتروویروس هستند. این بیماری بایستی از یک میوپاتی سمی^۴ که با درمان درازمدت با AZT در ارتباط است، افتراق داده شود؛ بیماری اخیر با خستگی، درد عضله (میالژی)، ضعف عضلانی خفیف و افزایش خفیف میزان کراتین‌کیناز (CK) مشخص می‌شود. میوپاتی ناشی از AZT، که با قطع مصرف دارو عموماً بهبود می‌یابد، یک اختلال میتوکندریایی است که از نظر

1- molecular mimicry

۲- primates: پرمات‌ها

3- simian immunodeficiency virus

4- toxic m.

5- ragged-red fibers

6- endemic

۷- denervating: موجب قطع ارتباط عصب با عضو یا بخشی از بدن

8- upper motor neuron

9- denervation

مشخص می‌شوند، به تشخیص کمک می‌کنند. دیستروپی‌های عضلانی (فصل ۴۶۲e) بیماری‌های دیگری هستند که می‌توانند در نظر گرفته شوند. اما، این اختلالات معمولاً در عرض چند سال به جای چند هفته یا ماه ایجاد می‌شوند و به‌ندرت پس از سن ۳۰ سالگی بروز می‌کنند. تمایز PM مزمن از یک دیستروپی عضلانی به‌سرعت پیش‌رونده، حتی با بیوپسی عضله، ممکن است دشوار باشد. این امر به ویژه در مورد دیستروپی عضلانی فاسیوساکاپولوهومرال، میوپاتی دیس‌فرلین^۱، و دیستروفینوپاتی‌ها صادق است، که در آنها ارتشاح سلول التهابی اغلب در اوایل بیماری یافت می‌شود. در چنین موارد شک‌برانگیزی باید همواره درمان با گلوکوکورتیکوئید به‌طور مکی مورد آزمایش قرار گیرد و بیماران تحت آزمایش ژنتیکی قرار گیرند تا دیستروپی عضلانی رد شود. شناسایی ضایعه MHC/CD8 در بیوپسی عضله برای تشخیص موارد PM سودمند است. برخی از میوپاتی‌های متابولیک، شامل بیماری ذخیره گلیکوژن ناشی از کمبود میوفسفریلاز یا مالتاز اسیدی، میوپاتی‌های ناشی از ذخیره لیپید به دلیل کمبود کارنیتین، و بیماری‌های میتوکندریایی، ضعفی ایجاد می‌کنند که اغلب با سایر علائم بالینی مشخصه همراه است؛ تشخیص بر اساس مطالعات هیستوشیمیایی و بیوشیمیایی نمونه بیوپسی عضله قرار دارد. میوپاتی‌های آندوکراین مانند موارد ناشی از هیپرکورتیکواستروئیدیسم، هیپر - و هیپوتیروئیدی، و هیپر - و هیپوپاراتیروئیدی، نیازمند پژوهش‌های آزمایشگاهی مناسب برای تشخیص هستند. تحلیل عضلانی در بیماران مبتلا به یک نئوپلاسم زمینه‌ای می‌تواند ناشی از عدم استفاده [از عضله]، کاشکی، یا به‌ندرت یک نورومیوپاتی پارانئوپلاستیک باشد (فصل ۱۲۲). بیماری‌های پیوسته عصبی - عضلانی^۲، شامل میاستنی گراو یا سندرم میاستنیک لامبرت - ایتون^۳، ضعف خستگی‌آوری ایجاد می‌کنند که عضلات چشم و سایر عضلات جمجمه‌ای را نیز مبتلا می‌کند (فصل ۴۶۱). مطالعات تحریک مکرز عصبی و EMG تک‌رشته‌ای^۴ به تشخیص کمک می‌کنند.

ضعف عضلانی حاد این حالت ممکن است ناشی از یک نوروپاتی حاد مانند سندرم گیلن - باره (فصل ۴۶۰)، میلیت عرضی (فصل ۴۵۶)، یک نوروتوکسین (سم عصبی)

(فصل ۴۶۲e)، یا یک عفونت ویروسی عصب‌گرا^۵ مانند پولیومیلیت یا ویروس نیل غربی^۶ (فصل ۱۶۴) باشد. هنگامی که ضعف حاد با سطوح بسیار بالای کراتین کیناز (CK) سرم (غالباً در حد چند هزار)، گرفتگی‌های^۷ دردناک عضلانی، رابدومیولیز، و میوگلوبینیوری همراه باشد، ممکن است ناشی از یک میوزیت خودایمن نکروزان، یک عفونت ویروسی، یا یک اختلال متابولیک مانند کمبود میوفسفریلاز یا کمبود کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز (فصل ۴۶۲e) باشد. انگل‌های مختلف حیوانی، شامل تک‌یاخته‌ها (توکسوپلازما، تریپانوزوم)، سستودها (سیستی‌سرک‌ها) و نماتودها (تربشین)، ممکن است یک میوپاتی کانونی یا منتشر التهابی به نام پلی‌میوزیت انگلی^۸ ایجاد کنند. استافیلوکوک طلایی، پرسینیا، استریتوکوک یا باکتری‌های غیرهوازی ممکن است یک میوزیت چرکی، به نام پلی‌میوزیت گرمسیری^۹ یا پیومیوزیت، ایجاد کنند. پیومیوزیت، که قبلاً در مغرب‌زمین نادر بود، اکنون در برخی از بیماران مبتلا به AIDS دیده می‌شود. سایر باکتری‌ها، مانند بورلیا برگدورفری^{۱۰} (بیماری لایم) و لژیونلا پنوموفیلا (بیماری لژیونرها)، در موارد نادری ممکن است میوزیت ایجاد کنند.

بیماران مبتلا به فلج دوره‌ای اپیزودهای راجعه‌ای از ضعف عضلانی حاد بدون درد پیدا می‌کنند که همواره در دوران کودکی آغاز می‌شوند. الکلیک‌های مزمن به دنبال یک دوره مشروب‌خواری شدید ممکن است به میوپاتی دردناک همراه با میوگلوبینیوری مبتلا شوند. ضعف عضلانی حاد بدون درد همراه با میوگلوبینیوری ممکن است با هیپوکالمی مداوم (پابرجا) یا با هیپوفسفاتی و هیپومیزمی ایجاد شود، که معمولاً در الکلیک‌های مزمن یا در بیماران با ساکشن نازوگاستریک که در حال دریافت هیپرالیماتاسیون^{۱۱} تزریقی هستند دیده می‌شوند.

میوفاسیتیت این اختلال التهابی مشخص و معین که عضله و فاسیا را مبتلا می‌کند، به صورت میالژی منتشر،

- | | |
|---|---------------------------|
| 1- dysferlin m. | 2- neuromuscular junction |
| 3- Lambert-Eaton | 4- single-fiber EMG |
| 5- neurotropic: عصب‌دوست، متمایل به عصب | |
| 6- West Nile virus | 7- cramps |
| 8- parasitic p. | 9- tropical p. |
| 10- Borrelia burgdorferi | |

یا اصلاً وجود ندارند. میزان ظهور MHC-I در عضله فقط اندکی و به صورت کانونی در سطح بالاتر تنظیم می‌شود. مویرگ‌ها ممکن است متورم باشند، و هیالینیزاسیون، ضخیم‌شدگی دیواره مویرگ، و رسوب کمپلمان نیز یافت می‌شوند. بیشتر بیماران به ایمنی‌درمانی پاسخ می‌دهند، ولی برخی از آنان نسبت به آن مقاوم‌اند.

فاسیت / میوزیت نکروزان فوق حاد (بیماری گوشت‌خوار)

این یک بیماری عفونی شدید و برق‌آسا است که بیشتر در مناطق گرمسیر یا نواحی با بهداشت ضعیف دیده می‌شود و با نکروز گسترده فاسیای سطحی و عضله یک اندام مشخص می‌شود؛ اگر اسکروتوم، ناحیه پرینه و دیواره شکم مبتلا باشند، بیماری گانگرن فوریه^۲ نامیده می‌شود. این بیماری می‌تواند ناشی از استریتوکوک β - همولیتیک گروه A، استافیلوکوک طلایی حساس به متی‌سیلین، پseudomonas آئروژینوزا، ویبریو وولنیفیکوس، گونه‌های کلوستریدیوم (گانگرن گازی؛ فصل ۱۷۹)، یا عفونت چندمیکروبی با باکتری‌های غیرهوازی و اختیاری^۳ (فصل ۲۰۱) باشد؛ سموم حاصل از این باکتری‌ها می‌توانند به صورت آب‌آنتی‌ژن عمل کنند (فصل ۳۷۲e). راه ورود باکتری معمولاً یک بریدگی (زخم) جزئی یا خراشیدگی پوست و منبع آن تماس با حاملین ارگانیسم است. افراد مبتلا به دیابت قندی، حالات کمبود ایمنی، یا بیماری‌های سیستمیک مانند نارسایی کبد، از بیشترین میزان استعداد [به این بیماری] برخوردارند. آبله‌مرغان سیستمیک یک عامل مستعدساز در کودکان است.

بیماری با تورم، درد و قرمزی در ناحیه مبتلا و سپس نکروز بافتی سریع فاسیا و عضله بروز می‌کند که با سرعت تقریبی ۳cm در ساعت پیش می‌رود. دبریدمان فوری، آنتی‌بیوتیک‌ها، ایمونوگلوبولین درون‌وریدی (IVIg)، و حتی اکسیژن پرفشار توصیه شده‌اند. در موارد پیش‌رونده یا پیشرفته، قطع اندام مبتلا ممکن است جهت پیش‌گیری از یک فرجام‌کننده ضروری باشد.

میوپاتی‌های ناشی از دارو

D- پنی‌سیلامین، پروکائین‌آمید، و استاتین‌ها ممکن است یک میوزیت حقیقی

سفتی و سختی پوست، خستگی، و ضعف عضلانی خفیف بروز می‌کند؛ معمولاً CK سرم اندکی افزایش می‌یابد. شایع‌ترین شکل آن میوفاسیت ائوزینوفیلیک است که با ائوزینوفیلی در خون محیطی و ارتشاحات ائوزینوفیلیک در بافت آندومیزیوم مشخص می‌شود. در برخی از بیماران، میوزیت / فاسیت ائوزینوفیلیک در زمینه عفونت‌های انگلی، واسکولیت، بیماری مختلط بافت همبند، سندرم هیپرائوزینوفیلی، یا قرارگیری در معرض سموم (مثلاً، سندرم روغن سمی، I- تریتوفان آلوده) یا همراه با جهش‌هایی در ژن calpain پدید می‌آید. زیرگروه مشخص و مجزایی از میوفاسیت با ارتشاح شدید بافت همبند اطراف عضله توسط صفحات ماکروفاژهای پرپروتیک اسید - شیف - مثبت و تعداد اندکی سلول $CD8^+$ T مشخص می‌شود (میوفاسیت ماکروفاژی یا میوزیت التهابی با ماکروفاژهای فراوان^۱ [IMAM]). شکلی کانونی از این اختلال، که محدود به مناطق واکسیناسیون‌های قبلی است (که ماه‌ها یا سال‌ها پیش تجویز شده‌اند)، با یک سوسترای حاوی آلومینیوم در واکسن‌ها ارتباط داشته است. این اختلال، که تاکنون در خارج از فرانسه دیده نشده است، به درمان با گلوکوکورتیکوئید پاسخ می‌دهد و پیش‌آگهی کلی آن مطلوب به نظر می‌رسد.

میوزیت نکروزان خودایمن

این بیماری اختلالی است که روز به روز بیشتر مورد تشخیص قرار می‌گیرد و ویژگی‌های مشخصی دارد، اگرچه اغلب برجسب PM بر آن زده می‌شود. بیماری به صورت شروع حاد یا تحت‌حاد ضعف عضلانی متقارن بروز می‌کند؛ CK معمولاً بسیار افزایش می‌یابد. ضعف می‌تواند شدید باشد. بیماری بینابینی ریه و کاردیومیوپاتی ممکن است همزمان [با این بیماری] وجود داشته باشند. این اختلال ممکن است پس از یک عفونت ویروسی، همراه با سرطان، یا در گروهی از بیماران مصرف‌کننده استاتین‌ها پدید آید که نزد آنان میوپاتی پس از قطع این داروها همچنان بدتر می‌شود. برخی از بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد ذره شناسایی‌کننده سیگنال (SRP) یا ضد ۳ - هیدروکسی - ۳ - متیل‌گلوتاتریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMGCR) (پروتئینی ۱۰۰ کیلوالتونی که هدف فارماکولوژیک استاتین‌ها محسوب می‌شود)، هستند. در بیوپسی عضله رشته‌های نکروتیک که توسط ماکروفاژها ارتشاح یافته‌اند دیده می‌شوند، ولی ارتشاحات سلول T نادرند

1- Inflammatory Myositis with Abundant Macrophages

2- Fournier's gangrene

3- facultative: غیراجباری

رشته عضلانی نوع II است. بیماران مبتلا به فیبروزیت و فیبرومیالژی (فصل ۳۹۶) از حساسیت کانونی یا منتشر عضله نسبت به لمس، خستگی، و درد ثابت و مداوم^۴ (که گاه به دشواری از درد مفصل قابل تمایز است)، شکایت دارند. اما، در برخی از بیماران حساسیت عضله نسبت به لمس، درد عضلات هنگام حرکت، و علائم نشانگر یک اختلال عروقی کلان، مانند افزایش سرعت رسوب اریتروسیت، پروتئین واکنشی C، آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، یا فاکتور روماتوئید، همراه با افزایش خفیف آلدولاز و CK سرم یافت می‌شوند. در این بیماران یک الگوی «امتناعی»^۵ ضعف و نیز دشواری در تداوم و حفظ تلاش^۶ [عضلانی] یافت می‌شود، ولی ضعف حقیقی عضله وجود ندارد. بیوپسی عضله معمولاً طبیعی یا غیراختصاصی است. بسیاری از این بیماران به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی یا گلوکوکورتیکوئیدها به نوعی پاسخ می‌دهند، اگرچه در بیشتر آنان شکایات بدون درد^۷ ادامه می‌یابند. یک فاسیت بدون درد در حضور یک اختلال به خوبی مشخص نشده بافت همبند ممکن است در مواردی وجود داشته باشد، و به این بیماران نباید برچسب یک اختلال روان-تنی^۸ زد. سندرم خستگی مزمن، که ممکن است به دنبال یک عفونت ویروسی ایجاد شود، می‌تواند با خستگی ناتوان‌کننده، گلودرد، لنف‌آدنوپاتی دردناک، میالژی، آرترالژی، اختلال خواب، و سردرد بروز کند (فصل ۴۶۴). این بیماران ضعف عضلانی ندارند، و بیوپسی عضله معمولاً طبیعی است.

تشخیص

در بیماری که از نظر بالینی مشکوک به PM، DM، IBM، یا میوزیت نکروزان است، تشخیص با آزمایش آنزیم‌های عضلانی سرم، یافته‌های EMG و بیوپسی عضله تأیید می‌شود (جدول ۲-۳۸۸).

حساس‌ترین آنزیم CK است، که در بیماری فعال می‌تواند تا حد ۵۰ برابر افزایش یابد. اگر چه سطح CK معمولاً به موازات فعالیت بیماری تغییر می‌کند، ولی در برخی از بیماران مبتلا به DM یا IBM فعال می‌تواند طبیعی باشد،

شبه PM یا میوزیت نکروزان ایجاد کنند. یک بیماری شبه DM با فرآورده‌های آلوده L - تریپتوفان مرتبط بوده است. همان‌گونه که قبلاً ذکر شد، AZT یک میوپاتی میتوکندریایی ایجاد می‌کند. سایر داروها می‌توانند یک میوپاتی غیرالتهابی سمی ایجاد کنند که از نظر بافت‌شناختی با PM، DM یا IBM تفاوت دارد. این داروها شامل عوامل کاهنده کلسترول مانند کلوفیبرات، لوواستاتین، سیمواستاتین، یا پراواستاتین (به ویژه در ترکیب با سیکلوسپورین، آمیودارون، یا جم‌فیبروزیل) هستند. علائم خفیف میوپاتی ناشی از استاتین (همانند درد عضلانی، خستگی، یا افزایش بی‌علامت CK) خودمحدودشونده هستند و معمولاً پس از قطع دارو برطرف می‌شوند. با این حال، در تعداد اندکی از بیماران، ضعف عضلانی حتی پس از قطع استاتین به پیشرفت خویش ادامه می‌دهد؛ در این موارد، یک بیوپسی عضلانی جهت تشخیص ضرورت دارد و بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HMGCR توصیه می‌شود، و در صورت وجود شواهد بافت‌شناختی PM یا میوزیت نکروزان ایمنی درمانی باید آغاز شود. رابدومیولیز و میوگلوبینیوری به ندرت با آسفوتریپسین B، اسید e-آمینوکانپروئیک، فن‌فلورامین، هروئین، و فن‌سیکلیدین همراه بوده‌اند. کاربرد آمیودارون، کلروکین، کلشی‌سین، کربی‌مازول، ایتین، اترتینات، شربت ایپاک^۱، مصرف مزمن ملین یا لیکوریس^۲ که موجب هیپوکالمی می‌شود، و تجویز گلوکوکورتیکوئیدها یا هورمون رشد نیز با ضعف عضلانی میوپاتیک همراه بوده‌اند. برخی از داروهای بلوک‌کننده عصبی-عضلانی مانند پان‌کورونیوم^۳، در ترکیب با گلوکوکورتیکوئیدها، ممکن است موجب یک میوپاتی ناشی از بیماری وخیم حاد شوند. یک تاریخچه دقیق دارویی برای تشخیص این میوپاتی‌های ناشی از دارو لازم است؛ این میوپاتی‌ها نیازمند درمان‌های سرکوبگر ایمنی نیستند، مگر زمانی که یک میوپاتی خودایمن آغاز شده باشد (همان‌گونه که در بالا ذکر شد).

«ضعف» ناشی از درد عضله و حساسیت آن

نسبت به لمس

شماری از اختلالات شامل پلی‌میالژی روماتیکا (فصل ۳۸۵) و اختلالات آرتریتی مفاصل مجاور، حتی با وجود آن که موجب میوزیت نمی‌شوند، ممکن است در تشخیص افتراقی میوپاتی التهابی قرار گیرند. بیوپسی عضله یا طبیعی است یا نشانگر آتروفی

1- ipecac syrup

2- licorice

3- pancuronium

۴- aching: تیرکشیدن

5- break-away

۶- فلا، زورزدن

7- indolent

8- psychosomatic

معیارهای تشخیص میوپاتی‌های التهابی

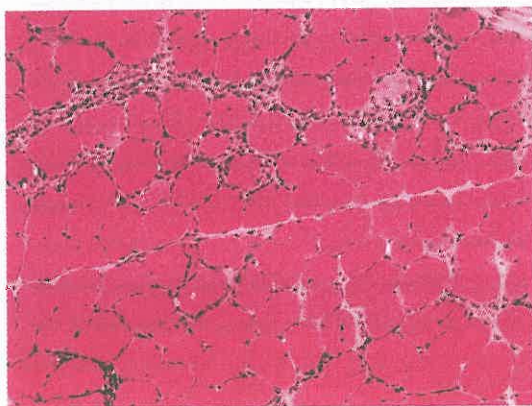
جدول ۲-۳۸۸

معیار	پلی‌میوزیت		درماتومیوزیت	میوزیت جسم انکلوژیونی
	قطعی	احتمالی		
ضعف عضلانی میوپاتیک ^۱	بلی	بلی	بلی ^۲	بلی؛ آغاز آهسته، درگیری زودرس عضلات دیستال، افتادن‌های مکرر
یافته‌های الکترومیوگرافیک	میوپاتیک	میوپاتیک	میوپاتیک	میوپاتیک همراه با پتانسیل‌های مختلط
آنتی‌بodies عضلانی	افزایش یافته (تا ۵۰ برابر)	افزایش یافته (تا ۵۰ برابر)	افزایش یافته (تا ۵۰ برابر)	افزایش یافته (تا ۱۰ برابر) یا طبیعی
یافته‌های بیوپسی عضله ^۳	التهاب "اولیه" همراه با کمپلکس	ظهور MHC-I در همه جای عضله؛ ولی التهاب جزئی و فقدان واکوئول ^۴	ارتشاحات دورفاسیکولی، بری میزومی، یا دور عروقی؛ آنروفی دورفاسیکولی	التهاب اولیه همراه با کمپلکس CD8/MHC-I؛ رشته‌های واکوئول دار همراه با رسوبات آملوئید؛ رشته‌های سیتوکروم اکسیداز-منفی؛ علائم میوپاتی مزمن ^۵
راش یا کلسینوز	وجود ندارد	وجود ندارد	وجود دارد ^۶	وجود ندارد

- ۱- ضعف عضلانی میوپاتیک (که عضلات پروگزیمال را بیش از عضلات دیستال مبتلا می‌کند و عضلات چشم و صورت را درگیر نمی‌کند)، با یک شروع تحت حاد (چند هفته تا چند ماه) و پیشروی سریع در بیمارانی مشخص می‌شود که هیچیک از موارد زیر را ندارند: سابقه خانوادگی بیماری عصبی-عضلانی، آندوکرینوپاتی، قرارگیری در معرض سموم یا داروهای میوتوکسیک، و بیماری‌های سیستمیک (که براساس یافته‌های بیوپسی عضله رد می‌شود).
- ۲- در برخی از بیماران دارای راش تیپیک، قدرت عضله ظاهراً طبیعی است (درماتومیوزیت بدون میوزیت)؛ در این بیماران غالباً شروع جدید خستگی زودرس و کاهش طاقت (توان) دیده می‌شود. آزمایش دقیق عضله ممکن است ضعف عضلانی خفیف را نشان دهد.
- ۳- برای جزئیات به متن رجوع شود.
- ۴- یک تجویز آزمایشی مکفی پردنیزون یا سایر داروهای سرکوبگر ایمنی در موارد احتمالی توصیه می‌شود. اگر، با رجوع به سابقه بیمار، مشخص شود که بیماری به درمان پاسخ نمی‌دهد، انجام یک بیوپسی دیگر از عضله لازم است تا سایر بیماری‌ها یا تبدیل تدریجی احتمالی به میوزیت جسم انکلوژیونی رد شوند.
- ۵- اگر بیوپسی عضله حاوی رشته‌های واکوئول دار نیست ولی نشانگر میوپاتی مزمن همراه با رشته‌های هیپرتروفیک، التهاب اولیه همراه با کمپلکس CD8/MHC-I، و رشته‌های سیتوکروم اکسیداز-منفی است، تشخیص عبارت از میوزیت جسم انکلوژیونی احتمالی است.
- ۶- اگر راش وجود نداشته باشد ولی یافته‌های بیوپسی عضله مشخصه درماتومیوزیت باشند، تشخیص درماتومیوزیت احتمالی است.

شکل ۳-۳۸۸ برش عرضی بیوپسی عضله در یک

بیمار مبتلا به پلی‌میوزیت نشانگر کانون‌های التهابی پراکنده همراه با لنفوسیت‌هایی است که به رشته‌های عضلانی تهاجم کرده‌اند یا پیرامون آنها قرار دارند. به فقدان ویژگی‌های میوپاتیک مزمن (افزایش بافت همبند، آنروفی یا هیپرتروفی رشته‌ها) که در میوزیت جسم انکلوژیونی دیده می‌شوند، توجه کنید.



به ویژه هنگامی که بیماری‌های مذکور با یک بیماری بافت همبند همراه هستند. CK همواره در بیماران مبتلا به PM فعال افزایش می‌یابد. همراه با CK، لاکتات دهیدروژناز، آلدولاز، و گلوتامیک - اگزوالاستیک و گلوتامات پیروات

ترانس آمینازهای سرم ممکن است افزایش یابند.

EMG سوزنی نشانگر پتانسیل‌های میوپاتیک است که با واحدهای پلی‌فازیک کوتاه‌مدت و کم‌دامنه در هنگام فعالیت ارادی و افزایش فعالیت خودبه‌خود همراه با فیبریلاسیون‌ها، تخلیه‌های^۱ مکرر کمپلکس و امواج نوک‌تیز واضح مثبت مشخص می‌شود. پتانسیل‌های مختلط (واحدهای پلی‌فازیک کوتاه و درازمدت) دال بر یک روند مزمن و نیز بازسازی رشته عضلانی اغلب در IBM وجود دارند. این یافته‌های EMG برای میوپاتی‌های التهابی جنبه تشخیصی ندارند، ولی جهت تشخیص وجود میوپاتی فعال یا مزمن و رد اختلالات نوروزنیک سودمندند.

MRI به‌طور معمول برای تشخیص PM، DM یا IBM مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، اما در برخی از شرایط بالینی خاص می‌تواند در تهیه برخی از اطلاعات یا تعیین محل بیوپسی عضله کمک کند.

بیوپسی عضله حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین آزمون برای اثبات تشخیص میوپاتی التهابی و برای رد سایر بیماری‌های عصبی - عضلانی است، اگرچه در مواردی توان آن در نمایاندن همه یافته‌های آسیب‌شناختی معمول دستخوش تغییر می‌شود. التهاب شاه‌علامت بافت‌شناختی برای این بیماری‌ها است؛ اما ویژگی‌های دیگر مشخصه زیرگروه‌های مختلف آنها هستند (شکل‌های ۳-۳۸۸، ۴-۳۸۸، و ۵-۳۸۸).

در PM التهاب اولیه است؛ این اصطلاح دلالت بر آن دارد که التهاب جنبه واکنشی ندارد و ارتشاحات سلول T، که عمدتاً درون فاسیکول‌های عضلانی (به صورت آندومیزیومی) قرار گرفته‌اند، رشته‌های عضلانی مجزای سالم را احاطه می‌کنند و منجر به فاگوسیتوز و نکروز می‌شوند (شکل ۳-۳۸۸). مولکول MHC-I در همه جایی عضله بر روی سارکوملر ظهور می‌یابد، حتی در رشته‌هایی که توسط سلول‌های CD8+ مورد تهاجم قرار نگرفته‌اند. ضایعه CD8/MHC-I شاخص بیماری است و برای تأیید یا مسجل کردن تشخیص و رد اختلالات دارای التهاب ثانویه غیراختصاصی (مانند برخی از دیستروفی‌های عضلانی)، سودمند است. وقتی بیماری مزمن باشد، بافت همبند افزایش می‌یابد و ممکن است با فسفاتاز قلیایی واکنش مثبت نشان دهد. در میوزیت نکروزان، رشته‌های نکروتیک فراوانی وجود دارند که مورد تهاجم یا احاطه ماکروفاژها قرار گرفته‌اند،

ولی ارتشاحات لنفوسیتی یا ظهور MHC-I فراسوی این رشته‌ها یافت نمی‌شوند.

در DM التهاب آندومیزیومی عمدتاً دورعروقی یا در دیواره‌های بین‌فاسیکولی و اطراف (به جای درون) فاسیکول‌های عضلانی است (شکل ۴-۳۸۸). در عروق خونی درون عضلانی هیپرپلازی آندوتلیال همراه با نماهای توبولورتیکولار، لخته‌های فیبرینی و انسداد (زائل‌شدن)^۲ مویرگ‌ها دیده می‌شوند. رشته‌های عضلانی دستخوش نکروز، اضمحلال^۳ و فاگوسیتوز می‌شوند (اغلب در گروه‌هایی که بخشی از یک فاسیکول عضلانی را در یک شکل گوه‌مانند دربرمی‌گیرند یا در محیط فاسیکول)؛ این وضعیت ناشی از انفارکت‌های ریز درون عضله است. این امر موجب آتروفی دورفاسیکولی می‌شود، که با ۱۰-۲ لایه از رشته‌های آتروفیک در محیط فاسیکول‌ها مشخص می‌شود. وجود آتروفی دورفاسیکولی، حتی در غیاب التهاب، برای DM جنبه تشخیصی دارد.

در IBM (شکل ۵-۳۸۸) موارد زیر روی می‌دهند: التهاب آندومیزیوم همراه با سلول‌های T که رشته‌های عضلانی بدون واکوئول ظاهرکننده MHC-I را مورد تهاجم قرار می‌دهند؛ رسوبات گرانولی بازوفیلیک که در اطراف لبه واکوئول‌های شکاف‌مانند (واکوئول‌های لبه‌دار)^۴ توزیع شده‌اند؛ از دست رفتن رشته‌ها و جایگزین شدن آنها با چربی و بافت همبند، وجود رشته‌های هیپررتروفیک، و وجود رشته‌های زاویه‌دار یا مدور؛ انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی ائوزینوفیلیک کم‌تعداد؛ میتوکندری‌های غیرطبیعی که مشخصه آنها حضور رشته‌های قرمز - پاره‌پاره یا سیتوکروم اکسیداز - منفی است؛ و رسوبات آمیلوئید درون یا نزدیک واکوئول‌ها (که بهترین روش آشکارسازی آنها رنگ آمیزی با کریستال ویوله یا قرمز کونگو و سپس مشاهده با میکروسکوپ فلوروسان است). مطالعه با میکروسکوپ الکترونی نشانگر انکلوژیون‌های رشته‌ای^۵ در مجاورت واکوئول‌های لبه‌دار است. در دست‌کم ۱۵٪ بیماران واجد فنوتیپ بالینی معمول IBM، التهاب آراسته و پاکیزه‌ای در بیوپسی عضله وجود دارد ولی واکوئول یا رسوبات آمیلوئیدی یافت نمی‌شوند، که منجر به تشخیص اشتباه PM می‌شود. این بیماران اغلب تحت عنوان «IBM بالینی» مورد خطاب

1- discharges

2- obliteration

3- degeneration

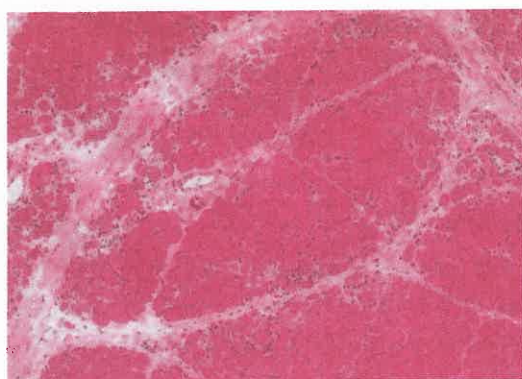
4- rimmed vacuoles

5- filamentous i.

داروهای قویتر سرکوبگر ایمنی را تعیین می‌کنند. پردنیزون با دوز بالا (دستکم 1mg/kg در روز) تا حد امکان در مراحل اولیه بیماری آغاز می‌شود. پس از ۳-۴ هفته، میزان پردنیزون در طول یک دوره ۱۰ هفته‌ای به تدریج تا حد 1mg/kg یک روز در میان کاهش داده می‌شود. چنانچه شواهدی مبنی بر کارایی دارو موجود باشند و هیچگونه اثر جانبی وخیمی یافت نشود، دوز دارو باز هم به میزان 10mg - ۵ هر ۳ تا ۴ هفته یک بار کاهش داده می‌شود تا این که پایین‌ترین دوز ممکن که بیماری را مهار می‌کند به دست آید. کارایی پردنیزون توسط افزایش عینی در قدرت عضله و فعالیت‌های زندگی روزمره تعیین می‌شود، که تقریباً همواره تا ماه سوم درمان روی می‌دهد. احساس افزایش انرژی یا کاهش سطح CK بدون یک افزایش همزمان در قدرت عضله، علامت قابل اعتمادی از بهبود نیست. اگر پردنیزون پس از تقریباً ۳ ماه درمان با دوز بالا هیچگونه فایده عینی نداشته باشد، بیماری احتمالاً به دارو پاسخ نمی‌دهد و در حالی که داروی سرکوبگر ایمنی خط بعدی آغاز می‌شود، روند کاهش دوز پردنیزون باید تسریع شود. اگر چه تجارب کنترل‌شده‌ای در این مورد وجود ندارند، ولی تقریباً همه بیماران مبتلا به DM یا PM حقیقی تا حدی و برای مدت زمانی به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند؛ به طور کلی، DM بهتر از PM به درمان پاسخ می‌دهد.

کاربرد درازمدت پردنیزون ممکن است موجب افزایش ضعف همراه با سطح طبیعی یا تغییر نیافته CK شود؛ این اثر تحت عنوان میوپاتی استروئیدی خوانده می‌شود. در بیماری که قبلاً به دوز بالای پردنیزون پاسخ می‌داد، پیدایش ضعف جدید ممکن است مربوط به میوپاتی استروئیدی یا فعالیت بیماری باشد که یا به یک دوز بالاتر گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ خواهد داد یا به گلوکوکورتیکوئید مقاوم شده است. در موارد غیرقطعی، دوز پردنیزون را می‌توان در صورت تمایل به صورت یکنواخت و ثابت افزایش یا کاهش داد. علت ضعف معمولاً در عرض ۸-۲ هفته آشکار می‌شود.

۲. سایر داروهای سرکوبگر ایمنی. تقریباً ۷۵٪ بیماران در نهایت نیازمند درمان اضافی هستند. این حالت زمانی روی می‌دهد که بیمار پس از یک دوره ۳ ماهه نمی‌تواند به گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ کافی بدهد، بیمار به گلوکوکورتیکوئید مقاوم می‌شود، اثرات جانبی مربوط به



شکل ۴-۳۸۸ برش عرضی بیوپسی عضله در یک بیمار مبتلا به درماتومیوزیت نشانگر آتروفی رشته‌ها در محیط فاسیکول (آتروفی دورفاسیکولی) است.

قرار می‌گیرند. بنابراین، تطابق دقیق بالینی - آسیب‌شناختی^۱ [در تشخیص] اهمیت اساسی دارد؛ در صورت عدم قطعیت، یک بیوپسی مجدد عضله از یک ناحیه دیگر غالباً سودمند است.

درمان میوپاتی‌های التهابی

هدف درمان عبارت از بهبود قدرت عضله و از طریق آن بهبود کارکرد بیمار در فعالیت‌های زندگی روزمره و رفع تظاهرات خارج عضلانی (راش، دیسفاژی، تنگی نفس، تب) است. همگام با بهبود قدرت عضله سطح CK سرم پایین می‌آید؛ اما، عکس این مطلب همیشه درست نیست. بدبختانه، معمولاً تمایلی وجود دارد که سطح CK به جای ضعف عضلانی «بی‌گیری» یا درمان شود؛ این امر موجب کاربرد طولانی‌مدت و غیرضروری داروهای سرکوبگر ایمنی و ارزیابی اشتباه از کارایی آنها شده است. اگر، پس از یک تلاش مکی، هیچگونه بهبود عینی در قدرت عضله ایجاد نشود (صرف نظر از این که سطح CK کاهش می‌یابد یا خیر)، قطع این داروها عاقلانه است. داروهای مورد استفاده در درمان PM و DM شامل موارد زیر هستند:

۱. گلوکوکورتیکوئیدها. پردنیزون خوراکی درمان انتخابی اولیه است؛ تأثیر و عوارض جانبی این درمان نیاز آتی به

۱- مطابقت یافته‌های بالینی با نمای بیماری در آسیب‌شناسی

گلوکوکورتیکوئید پدیدار می‌شوند، تلاش در جهت کاهش مکرر دوز پردنیزون منجر به یک عود جدید بیماری می‌شود، یا بیماری به سرعت پیشرونده همراه با سیر تکاملی به سوی ضعف شدید و نارسایی تنفسی ایجاد می‌شود.

داروهای زیر عموماً مورد استفاده قرار می‌گیرند، ولی هرگز در مطالعات کنترل شده مورد آزمایش قرار نگرفته‌اند: (۱) آزاتیوپرین به خوبی توسط بیمار تحمل می‌شود، اثرات جانبی اندکی دارد، و به نظر می‌رسد که به اندازه سایر داروها برای درمان درازمدت تأثیر داشته باشد. دوز آن تا 3mg/kg در روز است. (۲) متوترکسات دارای یک آغاز عمل سریعتر از آزاتیوپرین است. این دارو به صورت خوراکی [با دوز آغازین 7mg در هفته برای ۳ هفته نخست ($2/5\text{mg}$ هر ۱۲ ساعت برای ۳ دوز)] تجویز، و سپس دوز آن به تدریج به میزان $2/5\text{mg}$ در هفته تا میزان تام 25mg در هفته افزایش داده می‌شود. یک اثر جانبی نادر عبارت از پنومونیت ناشی از متوترکسات است، که تمایز آن از بیماری بینایی ریه در جریان میوپاتی اولیه همراه با آنتی‌بادی‌های Jo-1 (که در بالا شرح داده شد) می‌تواند دشوار باشد. (۳) میکوفنولات موفتیل^۱ نیز آغاز عملی سریعتر از آزاتیوپرین دارد. این دارو با دوز تا $2/5\text{g}$ در روز در دو دوز منقسم، به خوبی برای استفاده درازمدت تحمل می‌شود. (۴) آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد CD20 (ریتوکسی‌ماب) در یک بررسی کنترل نشده محدود خود را برای بیماران مبتلا به DM و PM مفید نشان داده است، ولی یک مطالعه کنترل شده در این زمینه تفاوتی را میان بیمارانی که به مدت ۸ هفته به صورت جداگانه تحت بررسی راندومیزه قرار گرفته بودند نشان نداد. (۵) سیکلوسپورین فایده بی‌ثبات (ناپایدار) و خفیفی دارد. (۶) سیکلوفسفامید ($1\text{g}-0.5\text{g}$ بر متر مربع به صورت درون‌وریدی ماهانه برای مدت ۶ ماه) دارای موفقیت محدود و سمیت شدید است. (۷) تاکرولیموس (با نام قبلی Fk506) در برخی از موارد صعب‌العلاج PM، به ویژه موارد همراه با بیماری بینایی ریه، مؤثر بوده است.

۳. تعدیل ایمنی. در یک بررسی کنترل شده در بیماران مبتلا به DM مقاوم به درمان، IVIg نه تنها قدرت بیمار را راش بلکه هم‌چنین ایمنوپاتولوژی زمینه‌ای را بهبود بخشید. فواید این دارو اغلب کوتاه‌مدت (≥ 8 هفته) هستند، و انفوزیون‌های مکرر هر ۸-۶ هفته یک بار برای حفظ بهبود مورد نیازند. دوز 2g/kg منقسم در ۵-۲ روز برای هر دوره

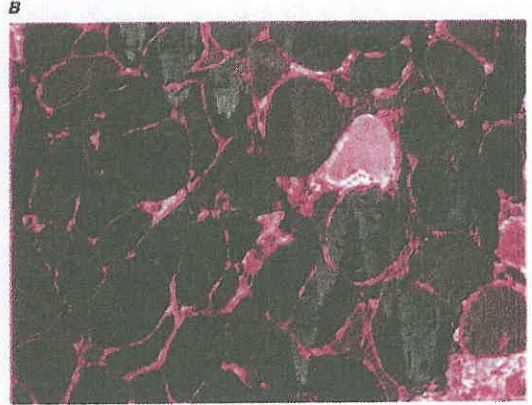
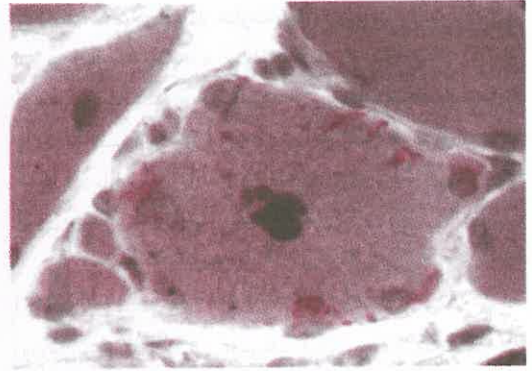
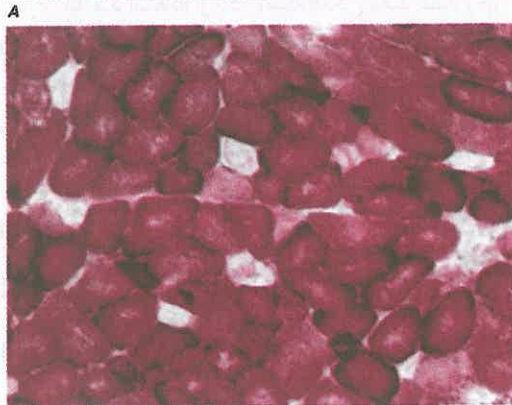
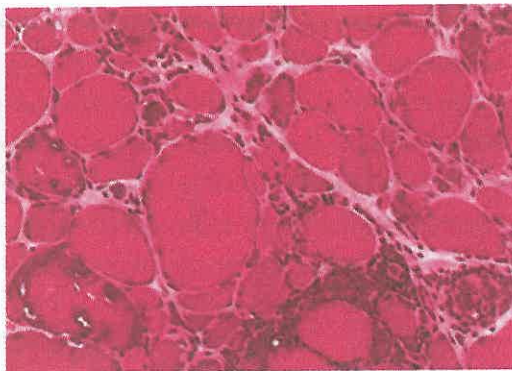
درمان توصیه می‌شود. مشاهدات کنترل نشده دلالت بر آن دارند که IVIg می‌تواند برای بیماران مبتلا به PM نیز سودمند باشد. به نظر می‌رسد که نه پلاسمافریز و نه لکوفیز در درمان PM و DM تأثیر داشته باشد.

رویکرد تجربی قدم به قدم (متوالی) زیر برای درمان PM و DM پیشنهاد می‌شود: مرحله ۱: دوز بالای پردنیزون؛ مرحله ۲: آزاتیوپرین، میکوفنولات، یا متوترکسات به منظور چشم‌پوشی از استروئید؛ مرحله ۳: IVIg؛ مرحله ۴: آزمایش (همراه با خوش‌بینی محتاطانه) یکی از داروهای زیر، که بر اساس سن بیمار، شدت ناتوانی، میزان تحمل، تجربه قبلی با آن دارو، و وضعیت کلی سلامتی بیمار انتخاب می‌شود: ریتوکسی‌ماب، سیکلوسپورین، سیکلوفسفامید، یا تاکرولیموس. بیماران مبتلا به بیماری بینایی ریه ممکن است از درمان شدید و تهاجمی با سیکلوفسفامید یا تاکرولیموس سود ببرند.

یک بیمار مبتلا به PM فرضی (احتمالی) که به هیچ شکلی از ایمنی درمانی پاسخ نداده است، به بیشترین احتمال دچار IBM یا یک بیماری دیگر - معمولاً یک میوپاتی متابولیک، یک دیستروفی عضلانی، یک میوپاتی ناشی از دارو، یا یک آندوکرینوپاتی - است. در این موارد، تکرار بیوپسی عضله و یک جستجوی تازه برای یک علت دیگر میوپاتی لازم است.

درمان کلسینوز (یکی از تظاهرات DM) دشوار است؛ اما، اگر بیماری اولیه به درمان‌های موجود پاسخ بدهد، از تشکیل رسوبات جدید کلسیم می‌توان پیش‌گیری کرد. بیسفوسفونات‌ها، هیدروکسید آلومینیوم، پروبنسید، کلشی‌سین، دوزهای پایین وارفارین، مسددهای [کانال] کلسیم، و برداشت ضایعه از طریق جراحی همگی بدون موفقیت مورد آزمایش قرار گرفته‌اند.

IBM عموماً به درمان‌های سرکوبگر ایمنی مقاوم است. پردنیزون همراه با آزاتیوپرین یا متوترکسات اغلب در بیماران تازه تشخیص داده شده برای چند ماه مورد آزمایش قرار می‌گیرد، اگرچه نتایج حاصله عموماً ناامیدکننده هستند. از آنجا که تعداد اندکی از بیماران ممکن است پس از قطع این داروها به‌طور ذهنی (شخصاً) احساس ضعف بیشتری کنند، لذا برخی از پزشکان، در تلاش برای گُندکردن روند پیشرفت بیماری، ترجیح می‌دهند که این بیماران را روی دوز پایین و



شکل ۵-۳۸۸ برش‌های عرضی بیوپسی عضله در یک بیمار مبتلا به میوزیت جسم انکلوژیونی نشانگر نماهای معمول زیر هستند: واکوئول‌ها همراه با ارتشاحات لنفوسیتی پیرامون رشته‌های بدون واکوئول یا نکروتیک (A)، رسوبات ظریف آمیلوئید در آندومیزیوم که با کریستال ویوله آشکار می‌شوند (B)، رشته‌های سیتوکروم اکسیداز - منفی، که نشانگر سوء کارکرد میتوکندری هستند (C)، و ظهور MHC-I در همه جا [ای عضله] پیرامون کلیه رشته‌ها (D).

پیشرونده را تجربه می‌کنند، عاقلانه باشد.

پیش‌آگهی

میزان بقای ۵ ساله بیماران درمان‌شده مبتلا به PM و DM تقریباً ۹۵٪، و میزان بقای ۱۰ ساله ۸۴٪ است؛ مرگ معمولاً ناشی از عوارض ریوی، قلبی، یا سیستمیک دیگر است. بیمارانی که در زمان رجوع به شدت مبتلایند یا پس از یک تأخیر تحت درمان اولیه قرار می‌گیرند، مبتلایان به مشکلات تنفسی یا دیسفاژی شدید، و نیز بیماران مسن و بیماران

یک روز در میان پردنیزون همراه با میکوفنولات نگه دارند، اگرچه هیچ‌گونه شاهد عینی یا مطالعه کنترل‌شده‌ای در حمایت از این روش وجود ندارد. در دو مطالعه کنترل‌شده مربوط به استفاده از IVIG در IBM، فایده جزئی نزد ۳۰٪ بیماران یافت شد؛ اما، میزان افزایش قدرت بیمار آن اندازه نبود که کاربرد روزمره این دارو را توجیه کند. در یک تجربه دیگر که در آن از ترکیب IVIG و پردنیزون استفاده شد، تأثیری یافت نشد. با وجود این، بسیاری از متخصصین بر این باورند که یک دوره ۲-۳ ماهه درمان با IVIG ممکن است برای برخی از بیماران منتخب مبتلا به IBM که پیشرفت سریع ضعف عضلانی یا دوره‌های خفگی^۱ ناشی از دیسفاژی

عودکننده همراه هستند عبارت‌اند از تیروئیدیت هاشیموتو، سیروز صفراوی اولیه، و سندرم میلودیسپلاستیک (جدول ۱-۳۸۹). در بیشتر موارد، این اختلالات معمولاً ماه‌ها یا سال‌ها پیش از پیدایش پلی‌کوندریت عودکننده پدیدار می‌شوند؛ با این حال، در موارد دیگر، شروع پلی‌کوندریت عودکننده می‌تواند همراه با بروز آنها باشد.

آسیب شناسی و پاتوفیزیولوژی

زودرس‌ترین ناهنجاری غضروف هیالین و الاستیک که در مطالعه بافت‌شناسی مورد توجه قرار می‌گیرد، عبارت است از فقدان کانونی یا منتشر رنگ‌پذیری بازوفیلیک، که دلالت بر تخلیه و تهی‌شدن پروتئوگلیکان از ماتریکس غضروف دارد. ارتشاحات التهابی در مجاورت غضروف مبتلا یافت می‌شوند و عمدتاً شامل سلول‌های تک‌هسته‌ای و گاه سلول‌های پلاسمایی هستند. در بیماری حاد، سلول‌های سفید چندهسته‌ای (پلی‌مورفونوکلئار) نیز ممکن است موجود باشند. تخریب غضروف در لبه‌های خارجی آن آغاز می‌شود و به سمت مرکز پیشروی می‌کند. تجزیه و اضمحلال لاکوناها و ازدست‌رفتن کوندروسیت‌ها وجود دارد. غضروف در حال اضمحلال، به وسیله بافت گرانولاسیون و بعداً به وسیله فیبروز و مناطق کانونی کلسیفیکاسیون جایگزین می‌گردد. نواحی کوچکی از روند ترمیم (بازسازی) غضروف ممکن است وجود داشته باشند. مطالعات ایمنوفلوروسانس، ایمنوگلوبولین‌ها و کمپلمان را در مناطق درگیری نشان داده‌اند. تصور می‌شود که ماده گرانولی خارج‌سلولی که در ماتریکس غضروفی در حال اضمحلال در مطالعه با میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود، آنزیم، ایمنوگلوبولین یا پروتئوگلیکان باشد.

مکانیسم‌های ایمنولوژیک نقشی در بیماری‌ریزی پلی‌کوندریت عودکننده بازی می‌کنند. اطلاعات فزاینده به شدت دلالت بر آن دارند که ایمنی هومورال و با واسطه سلول هر دو نقش مهمی در بیماری‌ریزی پلی‌کوندریت عودکننده برعهده دارند. رسوبات ایمنوگلوبولین و کمپلمان در مناطق التهاب یافت می‌شوند. افزون بر این، آنتی‌بادی‌های ضد کلاژن نوع II و ضد ماتریلین-۱ و نیز کمپلکس‌های ایمنی در سرم برخی از بیماران تشخیص داده می‌شوند. احتمال آن که وجود یک پاسخ ایمنی نسبت به کلاژن نوع II

مبتلا به یک سرطان همراه پیش‌آگهی بدتری دارند. DM بهتر از PM به درمان پاسخ می‌دهد و بنابراین پیش‌آگهی بهتری دارد. بیشتر بیماران با درمان بهبود می‌یابند، و بسیاری از آنان به یک بهبود کارکردی کامل دست می‌یابند که غالباً با درمان نگهدارنده تداوم می‌یابد. نزد تا ۳۰٪ بیماران ممکن است میزانی از ضعف عضلانی باقی بماند. عود بیماری در هر زمانی ممکن است روی دهد.

IBM نامطلوب‌ترین پیش‌آگهی را در میان میوپاتی‌های التهابی دارد. بیشتر بیماران در عرض ۱۰-۵ سال از آغاز بیماری نیازمند استفاده از یک وسیله کمکی مانند عصا، راهبر (walker)، یا صندلی چرخدار خواهند بود. به‌طور کلی، هر چه سن آغاز IBM بیشتر باشد، سیر بیماری پیشرفت سریعتری دارد.

پلی‌کوندریت عودکننده

Carol A. Langford

پلی‌کوندریت عودکننده یک اختلال ناشایع با علت ناشناخته است که با التهاب غضروف‌های عمدتاً گوش‌ها، بینی و درخت‌حنجره‌ای-نایی-نایزه‌ای مشخص می‌شود. سایر تظاهرات عبارت‌اند از اسکلیت، کاهش شنوایی عصبی-حسی، پلی‌آرتریت، ناهنجاری‌های قلبی، ضایعات پوستی، و گلومرولونفریت. میزان بروز پلی‌کوندریت عودکننده ۳/۵ در هر یک میلیون نفر در سال برآورد شده است. سن اوج آغاز بیماری بین ۴۰ و ۵۰ سالگی است، ولی بیماری ممکن است کودکان و افراد مسن را نیز مبتلا کند. بیماری در کلیه نژادها یافت می‌شود، و هر دو جنس به یک نسبت مبتلا می‌شوند. هیچ‌گونه تمایل خانوادگی [در ابتلای به بیماری] وجود ندارد. فراوانی HLA-DR4 در مبتلایان به پلی‌کوندریت عودکننده به میزان قابل ملاحظه‌ای بالاتر از افراد طبیعی است. آل زیرگروه غالب HLA-DR4 یافت نشده است. تقریباً ۳۰٪ مبتلایان به پلی‌کوندریت عودکننده دارای یک اختلال روماتولوژیک دیگر خواهند بود، که شایع‌ترین آنها عبارت‌اند از واسکولیت سیستمیک، و پس از آن آرتریت روماتوئید و SLE قرار دارند. اختلالات غیرمفصلی که با پلی‌کوندریت

تظاهرات بالینی پلی کوندريت عودکننده		جدول ۲-۳۸۹
تظاهر بالینی	در زمان رجوع بیمار	جمعی (کلی)
فراوانی (%)		
کوندريت لاله گوش	۴۳	۸۹
آرتریت	۳۲	۷۲
کوندريت بینی	۲۱	۶۱
التهاب چشم	۱۸	۵۹
نشانه‌های حنجره‌ای - نابی	۲۳	۵۵
کاهش شنوایی	۷	۴۰
دفرمتی بینی زینی شکل	۱۱	۲۵
پوستی	۴	۲۵
تنگی حنجره‌ای - نابی	۱۵	۲۳
واسکولیت	۲	۱۴
کراتینی نین بالا	۷	۱۳
نارسایی آئورت یا مینرال	۰	۱۲

داشته باشد، زیرا زمانی که لنفوسیت‌های بیمار در معرض شییره استخراج شده غضروف قرار می‌گیرند، می‌توان استحال^۲ لنفوسیتی را مشاهده کرد. سلول‌های T مختص کلاژن نوع II در برخی از بیماران یافت شده‌اند، و سلول‌های T CD4+ در مناطق التهاب غضروف دیده شده‌اند.

تظاهرات بالینی

آغاز پلی کوندريت عودکننده در بسیاری از موارد حاد و ناگهانی همراه با ظهور یک یا دو منطقه التهاب غضروفی است. الگوی درگیری غضروف و فراوانی دوره‌های بیماری در میان بیماران بسیار متفاوت هستند. تظاهرات غیرغضروفی نیز ممکن است پدید آیند. تظاهرات التهابی سیستمیک مانند تب، خستگی و کاهش وزن روی می‌دهند و ممکن است چندین هفته پیش از پیدایش علائم بالینی پلی کوندريت عودکننده ایجاد شوند. در بیمارانی که فقط در ابتدای بیماری درد و/یا تورم متناوب مفصل را بروز می‌دهند یا بیمارانی که مبتلا به کاهش شنوایی، بیماری دریچه‌ای قلب، نشانه‌های ریوی، یا التهاب چشمی ناموجه هستند، پلی کوندريت عودکننده ممکن است برای چندین ماه یا حتی چندین سال

1- stridor

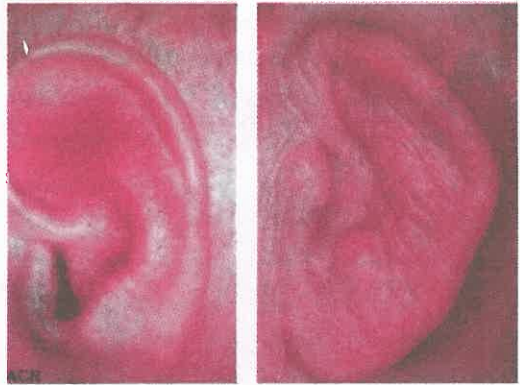
2- nasal septum

3- transformation

اختلالات همراه با پلی کوندريت عودکننده*		جدول ۱-۳۸۹
واسکولیت سیستمیک		
آرتریت روماتوئید		
لوپوس اریتماتوی سیستمیک		
بیماری همبوشان بافت همبند		
اسپوندیلوآرتریت‌ها		
بیماری بهجت		
پلی میالژی روماتیکا		
سیروز صفراوی اولیه		
فیروز ریوی		
تبروتیت هانسمو تو		
سندرم میلودیسپلاستیک		

* واسکولیت سیستمیک شایع‌ترین اختلال همراه است، و پس از آن آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک قرار دارند.

در بیمارزایی نقشی مهم داشته باشد، به‌طور تجربی از طریق وقوع کوندريت لاله گوش در موش‌هایی که با کلاژن نوع II ایمونیزه شده‌اند، حمایت می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد کلاژن نوع II در سرم این حیوانات یافت می‌شوند، و رسوبات ایمنی در مناطق التهاب گوش تشخیص داده می‌شوند. پاسخ‌های ایمنی هومورال نسبت به کلاژن نوع IX و XI، ماترین ۱- و پروتئین ماتریکی اولیگومری غضروف در برخی از بیماران یافت شده‌اند. در یک بررسی، موش‌هایی که با ماترین ۱- ایمونیزه شده بودند مبتلا به خُرخر^۱ شدید در زمان دم و تورم تیغه (دیواره) بینی^۲ شدند. موش‌ها دارای التهاب شدید همراه با خوردگی‌هایی در غضروف مبتلا بودند، که با افزایش تعداد سلول‌های CD4+ T و CD8+ در ضایعات مشخص می‌شد. غضروف مفاصل و لاله گوش درگیر نبود. کلیه آنها دارای آنتی‌بادی‌های IgG بر ضد ماترین ۱- بودند. ماترین ۱- یک پروتئین غیرکلاژنی موجود در ماتریکس خارج سلولی در غضروف است. این ماده با غلظت‌های بالا در نای و نیز در تیغه (سپتوم) بینی وجود دارد، ولی در غضروف مفصلی وجود ندارد. یک مطالعه بعدی نشانگر وجود آنتی‌بادی‌های سرمی ضد ماترین ۱- در تقریباً ۱۳٪ بیماران مبتلا به پلی کوندريت عودکننده بود؛ تقریباً ۷۰٪ این بیماران دارای نشانه‌های تنفسی بودند. ایمنی با واسطه سلول نیز ممکن است در پیدایش صدمه باقی نقش



شکل ۱-۳۸۹

چپ. لاله گوش اریتماتو (قرمز)، متورم و نازک (ظریف) است. لوبول گوش که مبتلا نیست (زیرا در زیر آن غضروف وجود ندارد)، نشان داده نشده است. **راست.** لاله گوش ضخیم شده و از شکل افتاده (دفرمه) است. تخریب غضروف زیرین موجب آویخته شدن گوش (floppy ear) می‌شود.

تشخیص داده‌نشده باقی بماند.

کوندريت لاله گوش^۱ شایع‌ترین تظاهر موجود پلی‌کوندريت عودکننده در ۴۰٪ بیماران است و در نهایت حدود ۸۵٪ بیماران را مبتلا می‌کند (**جدول ۲-۳۸۹**). یک یا هر دو گوش درگیر هستند (یکی پس از دیگری یا همزمان با هم). بیماران شروع ناگهانی درد، حساسیت نسبت به لمس و تورم بخش غضروفي گوش را تجربه می‌کنند (**شکل ۱-۳۸۹**). این عارضه معمولاً لاله گوش را مبتلا می‌کند؛ نرمه گوش مبتلا نمی‌شود، زیرا فاقد غضروف است. پوست روی ناحیه مبتلا دارای یک رنگ بنفش یا قرمز گوشتی است. دوره‌های طولانی‌مدت یا راجعه بیماری منجر به تخریب غضروف و شل و ول شدن (چروک‌خوردن) یا پایین افتادن گوش می‌شوند. تورم ممکن است باعث انسداد شیپور استاش یا مجرای شنوایی خارجی گردد، که هر یک از آنها می‌توانند باعث اختلال شنوایی شوند. التهاب شریان شنوایی داخلی^۲ یا شاخه حلزونی آن، موجب ایجاد کاهش شنوایی، سرگیجه، عدم تعادل، تهوع، و استفراغ می‌شود. سرگیجه تقریباً همیشه با کاهش شنوایی همراه است.

تقریباً ۶۱٪ بیماران درگیری بینی پیدا خواهند کرد، و ۲۱٪ آنان در زمان رجوع این عارضه را دارند. بیماران ممکن

است گرفتگی بینی، رینوره و خونریزی از بینی^۳ را تجربه کنند. پل بینی و بافت پیرامون آن قرمز، متورم و حساس به لمس می‌شود و ممکن است روی هم بخوابد (کلاپس)، که منجر به دفرمیتی بینی زینی می‌شود (**شکل ۲-۳۸۹**). در برخی بیماران، دفرمیتی زینی‌شکل به طور موزی و پنهانی بدون التهاب واضح ایجاد می‌گردد. بینی زینی‌شکل در بیماران جوان‌تر، به ویژه در زنان، با فراوانی بیشتری دیده می‌شود.

در تقریباً یک‌سوم بیماران، درگیری مفصل تظاهر فعلی و موجود در پلی‌کوندريت عودکننده بوده و ممکن است برای ماه‌ها پیش از آن‌که سایر تظاهرات پدیدار شوند، وجود داشته باشد. در نهایت، بیش از نیمی از بیماران دارای آرترالژی (درد مفصل) یا آرتریت خواهند بود. آرتریت معمولاً نامتقارن و اولیگو- یا پلی‌آرتیکولار است و مفاصل محیطی بزرگ و کوچک هر دو را مبتلا می‌کند. دوره آرتریت چند روز تا چند هفته به طول می‌انجامد و خودبه‌خود بدون برجا گذاشتن ساییدگی یا دفرمیتی مفصلی برطرف می‌شود. حملات آرتریت ممکن است از نظر زمانی با سایر تظاهرات پلی‌کوندريت عودکننده هماهنگ نباشند. گزارش شده است که مایع مفصلی ماهیت غیرالتهابی دارد. علاوه بر مفاصل محیطی، التهاب ممکن است غضروفهای دنده‌ای (کوستوکوندرال)، غضروف جناغ با مانوبریوم^۴ و استرنوکلاویکولار را مبتلا نماید. تخریب این غضروفها ممکن است منجر به دفرمیتی سینه‌کوتری^۵ یا حتی لغزنده و نوسان‌دار شدن^۶ قسمت قدامی دیواره قفسه سینه گردد.

تظاهرات چشمی در بیش از نیمی از بیماران روی می‌دهند و شامل کونژنکتیویت، اپی‌اسکلریت، اسکلریت، ایریت^۷، یووئیت و کراتیت می‌باشند. تظاهرات چشمی می‌توانند شدید باشند و بینایی فرد را مورد تهدید قرار دهند. سایر تظاهرات عبارت‌اند از: ادم پلک و اطراف کاسه چشم (پری‌اریتال)، پروپتوز (بیرون زدگی کره چشم)، نوریت اپتیک، فلج عضلات خارج‌چشمی، واسکولیت شبکیه‌ای، و انسداد ورید شبکیه‌ای.

1- auricular c.

2- internal auditory artery

3- epistaxis

4- sternomanubrial

5- pectus excavatum

۶- flail: دارای حرکت غیرطبیعی یا پارادوکس (متناقض) - مترجم.

7- iritis

آنورت پروگزیمال، سینه‌ای (توراسیک) یا شکمی ممکن است حتی در غیاب کوندریت فعال روی دهد و گاهی پاره می‌شود.

بیماری کلیوی در تقریباً ۱۰٪ موارد روی می‌دهد. شایع‌ترین ضایعات کلیوی عبارتند از بسط (انبساط) مزانژیل یا گلومرولونفریت نکرروزان قطعه‌ای، که برطبق گزارشات دارای میزان اندکی از رسوبات واجد کدورت الکترونی و نیز رسوب ظریف و خفیف C3 و/یا IgG یا IgM در مزانژیوم هستند. بیماری لوله‌ها و بافت بینابینی کلیه و نفروپاتی IgA نیز گزارش شده‌اند.

تقریباً ۲۵٪ بیماران دارای ضایعات پوستی هستند، که می‌توانند شامل پورپورا، اریتم ندوزوم، اریتم مولتی‌فرم، آنژیوادم/کهیر، کبودی تورینه‌ای، و پانیکولیت باشند.

تظاهرات واسکولیت نزد ۲۵٪ بیماران دیده می‌شوند و می‌توانند رگ‌ها را با هر اندازه‌ای مبتلا کنند. واسکولیت رگ‌های بزرگ می‌تواند به صورت آنورسم آنورت ظاهر شود، و بیماری رگ‌های متوسط می‌تواند شریان‌های کورونر، کبدی، مزانتريک یا کلیوی یا رگ‌های مغزی اعصاب را مبتلا کند. بیماری رگ‌های پوست و درگیری وریدچه‌های پس‌مویرگی نیز می‌توانند روی دهند. گروهی از واسکولیت‌های اولیه نیز همراه با پلی‌کوندریت عودکننده گزارش شده‌اند (فصل ۳۸۵). یک همپوشانی^۵ خاص عبارت از سندرم MAGIC^۶ (زخم‌های دهانی و تناسلی همراه با التهاب غضروف) است، که در آن بیماران با تظاهرات پلی‌کوندریت عودکننده و بیماری بهجت هر دو رجوع می‌کنند (فصل ۳۸۷).

یافته‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری تشخیصی

هیچ ویژگی آزمایشگاهی وجود ندارد که برای پلی‌کوندریت عودکننده جنبه تشخیصی داشته باشد. لکوسیتوز خفیف و کم‌خونی نرموکروم، نرموسیتی اغلب وجود دارند. اتوزینوفیلی در ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود. ESR و CRP معمولاً افزایش یافته‌اند. آزمونهای فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی



شکل ۲-۳۸۹ بینی زینی‌شکل ناشی از تخریب و برهم خوابیدگی (کلاپس) غضروف بینی است.

درگیری حنجره‌ای - نای - نایزه‌ای در تقریباً ۵۰٪ بیماران روی می‌دهد و در میان وخیم‌ترین تظاهرات پلی‌کوندریت عودکننده قرار دارد. نشانه‌های آن عبارت‌اند از خشونت صدا^۱، سرفه بدون خلط، و حساسیت نسبت به لمس روی حنجره و بخش پروگزیمال نای. خیز (ادم) مخاطی، تنگی، و/یا کلاپس غضروف حنجره‌ای یا نای، ممکن است باعث خرخر^۲ و انسداد مرگبار راه هوایی گردند، که انجام تراکتوستومی را الزامی می‌سازند. درگیری می‌تواند به درون راه‌های هوایی تحتانی کشیده شود، که موجب تراکتوبرونکومالاسی^۳ می‌شود. کلاپس غضروف در نایزه‌ها منجر به پنومونی و، در صورتی که شدید باشد، نارسایی تنفسی می‌شود.

رگورژیتاسیون^۴ دریچه‌های قلبی در تقریباً ۱۰-۵٪ بیماران روی می‌دهد و ناشی از گشادشدگی (اتساع) پیشرونده حلقه دریچه یا تخریب لته‌های دریچه است. رگورژیتاسیون آنورت در تقریباً ۷٪ بیماران روی می‌دهد، و میترال و سایر دریچه‌های قلب در موارد کمتری مبتلا هستند. سایر تظاهرات قلبی عبارت‌اند از پریکاردیت، میوکاردیت، واسکولیت رگ‌های کورونر، و ناهنجاریهای هدایتی. آنورسم

1- hoarseness

2- stridor

3- tracheobronchomalacia

4- regurgitation

۵- بروز همزمان

6- mouth and genital ulcers with inflamed cartilage

ضد هسته‌ای گاهی با تیترا پایین مثبت هستند، و سطح کمپلمان طبیعی است. آنتی‌بادیهای ضدکلاژن نوع II در کمتر از نیمی از بیماران وجود دارند و اختصاصی نیستند. کمپلکس‌های ایمنی در گردش، به‌ویژه در مراحل اولیه بیماری فعال، ممکن است قابل تشخیص باشند. افزایش سطح گاماگلوبولین ممکن است وجود داشته باشد. آنتی‌بادیهای ضد سیتوبلاسم نوتروفیل (ANCA) از نوع سیتوپلاسمی (cANCA) یا پری‌نوکلئار (pANCA)، در برخی از مبتلایان به بیماری فعال یافت می‌شوند. با این حال، در آزمون مختص آنتی‌ژن هدف، فقط گزارشات اندکی مبنی بر حضور میلوپراکسیداز-ANCA وجود دارند، و پروتئیناز ۳-ANCA بسیار به ندرت در پلی‌کوندريت عودکننده یافت می‌شود.

راههای تنفسی فوقانی و تحتانی را می‌توان به کمک تکنیک‌های تصویرسازی مانند توموگرافی کامپیوتری (CT) و MRI مورد ارزیابی قرار داد. برونکوسکوپي راه‌های هوایی را مستقیماً در معرض دید قرار می‌دهد، اما در بیماران مبتلا به تنگی راه هوایی می‌تواند اقدامی پرخطر باشد. آزمون کارکرد ریه با نمایش منحنی‌های جریان - حجم می‌تواند انسداد در زمان دم و/یا بازدم را نشان دهد. تصویربرداری هم‌چنین می‌تواند در تشخیص بیماری خارج‌غضروفی سودمند باشد. در عکس سینه پهن‌شدگی آئورت صعودی یا نزولی در نتیجه آنوریسم و، در صورت وجود نارسایی آئورت، بزرگی قلب^۱ را می‌توان مشاهده کرد. MRI می‌تواند در ارزیابی گشادی (دیلاتاسیون) آنوریسمی آئورت مورد استفاده قرار گیرد. الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی می‌توانند در ارزیابی بیشتر تظاهرات قلبی بیماری سودمند باشند.

تشخیصی

تشخیص براساس شناسایی تابلوهای بالینی معمول (تیپیک) قرار دارد. بیوپسی از غضروف مبتلا در گوش، بینی یا مجاری تنفسی تشخیص را قطعیت می‌بخشد، ولی انجام آن فقط زمانی الزامی است که تابلوهای بالینی تیپیک نباشند. معیارهای تشخیصی در سال ۱۹۷۶ توسط مک‌آدام و همکاران مطرح و در سال ۱۹۷۹ توسط دامیانی و لویین تعدیل شدند. این معیارها همچنان عموماً در طب بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مک‌آدام و همکاران موارد زیر را

مطرح کردند: (۱) کوندريت عودکننده هر دو لاله گوش؛ (۲) آرتریت التهابی غیرساینده؛ (۳) کوندريت غضروف بینی؛ (۴) التهاب ساختمان‌های چشمی، شامل کونژنکتیویت، کراتیت، اسکلریت/ اپی‌اسکلریت، و/یا یووئیت؛ (۵) کوندريت غضروف‌های حنجره و/یا نای؛ و (۶) آسیب حلزون و/یا دهلیز [گوش]، که به صورت کم‌شنوایی عصبی - حسی، وزوز گوش، و/یا سرگیجه بروز می‌کند. در صورت وجود دست‌کم سه تا از این تظاهرات همراه با بیوپسی مثبت از غضروف گوش، بینی یا راه‌های تنفسی، تشخیص قطعی است. دامیانی و لویین بعداً پیشنهاد کردند که تشخیص در موارد زیر می‌تواند مطرح شود: هنگامی که دست‌کم یکی از تظاهرات بالا و یک بیوپسی مثبت وجود دارند، هنگامی که دو یا چند ناحیه جداگانه از التهاب غضروف وجود دارند که به گلوکوکورتیکوئیدها یا داپسون پاسخ می‌دهند، یا هنگامی که دست‌کم سه تا از تظاهرات بالا وجود دارند.

تشخیص افتراقی پلی‌کوندريت عودکننده بر نواحی درگیری بالینی آن متمرکز است. مبتلایان به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آرتریت (وگنر) ممکن است بینی زینی و درگیری نای داشته باشند، ولی وجود التهاب اولیه در مخاط این نواحی، فقدان درگیری گوش، و وجود بیماری پاراناشیم ریه موجب تمایز این بیماران می‌شود. مبتلایان به سندرم کوگان دارای کراتیت بینایی و ناهنجاریهای دهلیزی و شنوایی هستند، ولی این سندرم راه‌های تنفسی یا گوش‌ها را مبتلا نمی‌کند. آرتریت واکنشی در ابتدا ممکن است به علت آرتریت اولیگوآرتریکولار و درگیری چشم شبیه پلی‌کوندريت عودکننده باشد، ولی با گذشت زمان به دلیل پیدایش اورتریت و ضایعات مخاطی - پوستی تیپیک و نبود درگیری غضروف بینی یا گوش، افتراق داده می‌شود. آرتریت روماتوئید ممکن است در ابتدا به علت وجود آرتریت و التهاب چشم، مطرح‌کننده پلی‌کوندريت عودکننده باشد، اما، آرتریت در آرتریت روماتوئید ساینده و متقارن است. افزون بر این، تیرهای فاکتور روماتوئید معمولاً در مقایسه با پلی‌کوندريت عودکننده بالا هستند، و آنتی‌بادی ضد پپتید حلقوی سیترولینه معمولاً یافت نمی‌شود. عفونت باکتریایی لاله گوش ممکن است با پلی‌کوندريت عودکننده اشتباه گردد، ولی تفاوت آن با بیماری اخیر در این است که معمولاً فقط یک

فرجام، پیش‌آگهی، و بقای بیماران

سیر بیماری بسیار متغیر است. برخی از بیماران دوره‌هایی التهابی را از سر می‌گذرانند که از چند روز تا چند هفته طول می‌کشد و سپس خودبه‌خود یا با درمان فروکش می‌کنند. حملات بیماری ممکن است با فواصل زمانی از چند هفته تا چند ماه روی دهند. در سایر بیماران، بیماری یک سیر مزمن و بی‌سروصدا یا پنهانی دارد که می‌تواند شدید باشد. در یک مطالعه، میزان بقای برآوردشده ۵ ساله ۷۴٪ و میزان بقای ۱۰ ساله ۵۵٪ بود. بر خلاف بررسی‌های اولیه، فقط حدود نیمی از موارد مرگ را می‌توان به پلی‌کوندریت عودکننده یا عوارض درمان نسبت داد. عوارض راه‌های هوایی مسئول فقط ۱۰٪ کلیه موارد مرگ بوده‌اند. عموماً، بیماران مبتلا به بیماری گسترده‌تر پیش‌آگهی بدتری دارند.

گوش (شامل نرمه گوش) را مبتلا می‌کند. غضروف لاله گوش هم‌چنین می‌تواند در نتیجه ضربه یا سرمازدگی صدمه ببیند. بیماری تخریبی بینی و ناهنجاری‌های لاله گوش هم‌چنین می‌توانند در بیمارانی که از کوکائین آلوده به (ناخالص شده با) لوامیزول استفاده می‌کنند، دیده شوند. تفاوت درگیری گوش در این بیماری و پلی‌کوندریت عودکننده در آن است که مورد نخست معمولاً به صورت پلاک‌های پورپورایی همراه با نکروز بروز می‌کند که به نرمه گوش (که فاقد غضروف است) گسترش می‌یابند.

درمان پلی‌کوندریت عودکننده

در بیماران مبتلا به کوندریت فعال، پردنیزون، $40-60 \text{ mg/d}$ ، اغلب در سرکوب فعالیت بیماری مؤثر است و میزان آن به تدریج کاهش داده می‌شود تا زمانی که بیماری مهار گردد. در برخی از بیماران می‌توان مصرف پردنیزون را متوقف کرد، در حالی که در سایرین دوزهای پایین آن (در محدوده $5-10 \text{ mg/d}$) برای تداوم سرکوب بیماری مورد نیاز هستند. داپسون با دوز $50-100 \text{ mg}$ در روز برای التهاب غضروف و تظاهرات مفصلی در برخی بیماران مؤثر بوده است. سایر داروهای سرکوبگر ایمنی مانند سیکلوفسفامید، متوترکسات، آزاتیوپرین یا سیکلوسپورین باید برای بیمارانی نگاه داشته شوند که به بیماری شدید تهدیدگر اندام‌های بدن مبتلا هستند، به پردنیزون پاسخ نمی‌دهند، یا برای مهار فعالیت بیماری نیازمند دوزهای بالای آن هستند. بیماران مبتلا به التهاب چشمی شدید اغلب نیازمند تزریق داخل‌چشمی گلوکوکورتیکوئیدها و نیز دوزهای بالای پردنیزون هستند. در زمینه مصرف آنتاگونیست‌های فاکتور نکروز تومور، ریتوکسی‌ماب (ضد CD20)، و tocilizumab (ضد گیرنده انترلوکین ۶) گزارشات اندکی وجود دارند، که تعدادشان کمتر از آن است که بتوانند کارایی این داروها را مورد ارزیابی قرار دهند. جایگزینی دریچه قلب یا ترمیم آنوریسم آئورت ممکن است الزامی باشند. هنگامی که انسداد راه هوایی شدید باشد، تراکئوستومی مورد نیاز است. در بیماران با کلاپس نای - نایزهای^۱، استنت^۲ ممکن است مورد نیاز باشد.

سارکوئیدوز

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

تعریف

سارکوئیدوز یک بیماری التهابی است که با حضور گرانولوم‌های غیرپنیری‌شونده^۱ مشخص می‌شود. بیماری اغلب چنددستگاهی و برای تشخیص اختصاصی مستلزم درگیری دو یا تعداد بیشتری اندام است. حضور گرانولوم مختص سارکوئیدوز نیست، و سایر بیماری‌هایی که موجب گرانولوم محسوب می‌شوند باید رد شوند. این بیماری‌ها عبارتند از عفونت‌های میکوباکتریایی و قارچی، بدخیمی، و عوامل محیطی مانند برلیوم. اگرچه سارکوئیدوز می‌تواند عملاً هر اندامی از بدن را مبتلا کند، ولی ریه شایع‌ترین محل ابتلا است. سایر اندام‌هایی که به فراوانی مبتلا می‌شوند عبارتند از کبد، پوست، و چشم. فرجام (پی‌آمد)

1- tracheobronchial c.

۲- stent: هر وسیله‌ای از جنس مناسب برای نگهداری یک پیوند (graft) پوستی در محل و حمایت از ساختمانهای لوله‌ای که آناتوموز شده‌اند - مترجم.

3- noncaseating granulomas

استعداد ژنتیکی در میزان عاملی کلیدی در [پیدایش] بیماری است.

میزان بروز، میزان شیوع، و تأثیر جهانی

سارکوئیدوز در سراسر جهان دیده می‌شود، و بالاترین میزان شیوع آن در نژاد نوردیک (Nordik)^۲ گزارش شده است. در ایالات متحده، میزان شیوع بیماری در آمریکایی‌های آفریقایی تبار بیش از سفیدپوستان گزارش شده است (و نسبت ابتلای آمریکایی‌های آفریقایی تبار به سفیدپوستان از ۳ به ۱ تا ۱۷ به صفر متغیر است). به نظر می‌رسد که زنان اندکی مستعدتر از مردان باشند. میزان بالاتر بروز در آمریکایی‌های آفریقایی تبار ممکن است تحت تأثیر این حقیقت بوده باشد که به نظر می‌رسد این افراد به بیماری ریوی گسترده‌تر و مزمنی مبتلا می‌شوند. از آنجا که بیشتر درمانگاه‌های ویژه سارکوئیدوز توسط متخصصین بیماری‌های ریوی اداره می‌شوند، ممکن است یک تورش گزینشی^۳ روی داده باشد. در کل جهان، میزان شیوع بیماری در بسیاری از گروه‌ها مانند ژاپنی‌ها، ایتالیایی‌ها، و سفیدپوستان آمریکا، از ۲۰ تا ۶۰ در ۱۰۰,۰۰۰ متغیر است. میزان بالاتر در کشورهای نژاد نوردیک و ایرلند یافت می‌شود. در یک جمعیت در سوئد که به دقت تحت بررسی بود، خطر پیدایش سارکوئیدوز در طول عمر ۳٪ بود.

سارکوئیدوز غالباً در نوجوانانی که از سایر نظرات سالمند، پدید می‌آید. تشخیص بیماری در افراد زیر ۱۸ سال نادر است. با این حال، معلوم شده است که اوج دومی در میزان بروز حوالی سن ۶۰ سالگی پدید می‌آید. در یک بررسی بر روی بیش از ۷۰۰ بیمار در ایالات متحده که به تازگی سارکوئیدوز در آنان تشخیص داده شده بود، نیمی از بیماران در زمان تشخیص دست‌کم ۴۰ سال سن داشتند. اگرچه بیشتر موارد سارکوئیدوز تک‌گیر هستند، ولی یک شکل خانوادگی بیماری نیز وجود دارد. در دست‌کم ۵٪

بالینی سارکوئیدوز متغیر است، و در بیش از نصف بیماران در عرض چند سال از تشخیص پسرفت روی می‌دهد؛ اما، در بقیه بیماران بیماری مزمنی پدید می‌آید که دهه‌ها طول می‌کشد.

سبب‌شناسی

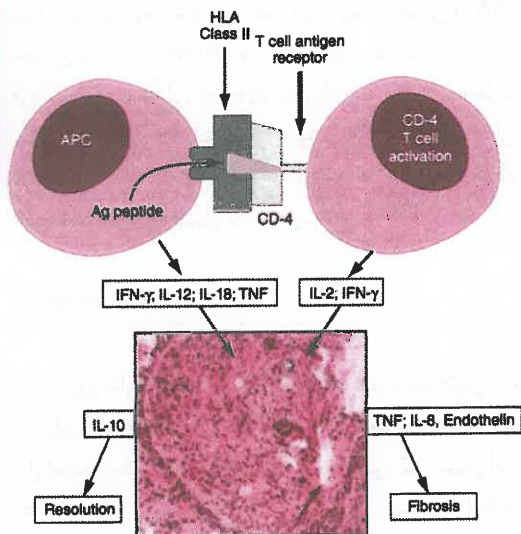
با وجود پژوهش‌های متعدد، علت سارکوئیدوز همچنان ناشناخته است. هم‌اکنون، محتمل‌ترین اتیولوژی یک عامل محیطی عفونی یا غیرعفونی است که یک واکنش التهابی را در یک میزان از نظر ژنتیکی مستعد برمی‌انگیزد. در میان عوامل عفونی احتمالی، بررسی‌های دقیق نشانگر میزان بسیار بالاتر حضور پروپونیو باکتر آکنه^۱ در گره‌های لنفی بیماران مبتلا به سارکوئیدوز در مقایسه با افراد شاهد بوده‌اند. یک مدل حیوانی نشان داده است که میکروب فوق می‌تواند در موش‌ها یک واکنش گرانولوماتو شبیه سارکوئیدوز ایجاد کند. بررسی‌های دیگر نشانگر وجود یک پروتئین میکوباکتریایی [کاتالاز - پراکسیداز میکوباکتریوم توبرکولوز (mKatG)] در گرانولوم‌های برخی از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز بوده‌اند. این پروتئین در برابر تجزیه بسیار مقاوم است و ممکن است معرّف آنتی‌ژن پایدار و پابرجا در سارکوئیدوز باشد. پاسخ ایمنی به این پروتئین و سایر پروتئین‌های میکوباکتریایی توسط یک آزمایشگاه دیگر به اثبات رسیده است. این بررسی‌ها دلالت بر آن دارند که یک میکوباکتریوم شبیه م. توبرکولوز می‌تواند مسئول پیدایش سارکوئیدوز باشد. مکانیسم برخورد/ عفونت با این عوامل [میکروبی] در کانون بررسی‌های دیگر قرار داشته است. برخوردهای محیطی با حشره‌کش‌ها و کپک با افزایش خطر بیماری همراه بوده‌اند. به علاوه، به نظر می‌رسد کارکنان امور بهداشتی در معرض خطر بالاتری باشند. همچنین، سارکوئیدوز در اعضای اهدایی پس از پیوند آنها به یک بیمار سارکوئیدوزی پدید آمده است. برخی از مؤلفین پیش‌نهاد کرده‌اند که سارکوئیدوز ناشی از یک عامل واحد نیست، بلکه معرف واکنش ویژه‌ای از سوی میزان نسبت به عوامل متعدد است. برخی از بررسی‌ها قادر بوده‌اند میان برخوردهای محیطی و شاخص‌های ژنتیکی همبستگی و ارتباط برقرار کنند. بررسی‌های فوق مؤید این فرضیه بوده‌اند که وجود

بیماری‌های ناشی از آسیب ایمنولوژیک

1- Propionibacter acnes

۲- نژاد مردم قدبلند، سفیدپوست و چشم‌آبی شمال اروپا و اسکاندیناوی و بریتانیا شمالی (نژاد آلمانی شمال اروپا)، که شعبه‌ای از نژاد آریایی قفقازی محسوب می‌شود - مترجم.

3- selection bias



شکل ۳۹۰-۱

نمایش شماتیک (ترسیمی)

رویدادهای آغازین سارکوئیدوز: کمپلکس سلول ارائه کننده

آنتی ژن و سلول T یاور موجب رهایی سیتوکین های متعددی می شود. این امر یک گرانولوم به وجود می آورد. با گذشت زمان، گرانولوم ممکن است از میان برود یا به بیماری مزمن (شامل فیبروز) بینجامد.

پابرجای بیماری با ترشح سطوح بالای IL-8 همراه است. همچنین، بررسی ها نشان داده اند که در بیماران مبتلا به این شکل مزمن بیماری مقادیر بیش از حد TNF در مناطق التهاب آزاد می شوند. برخی از الگوهای ژنی خاص با بیماری شدیدتر (مانند بیماری قلبی، بیماری نورولوژیک، و بیماری فیبروتیک ریه) همراه بوده اند.

در زمان تشخیص، پیش بینی سیر طبیعی بیماری ممکن است دشوار باشد. یک شکل بیماری (سندرم لُفگرن^(۴)) از اریتم ندوزوم و آدنوپاتی ناف [ریه] در عکس سینه تشکیل یافته است. در برخی از موارد، ممکن است آرتريت دورمفصلی بدون اریتم ندوزوم یافت شود. سندرم لُفگرن پیش آگهی مطلوبی دارد، و در < ۹۰٪ مبتلایان بیماری در عرض ۲ سال فروکش می کند. بررسی های اخیر نشان داده اند که HLA-DRB1*03 در دوسوم بیماران اسکاندیناویایی

بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، یک عضو [دیگر] خانواده مبتلا است. به نظر می رسد که نرخ بیماری خانوادگی در بیماران ایرلندی یا آمریکایی های آفریقایی تبار دو تا سه برابر باشد.

پاتوفیزیولوژی و ایمونوپاتوژنز

گرانولوم شاه علامت سارکوئیدوز در آسیب شناسی است. یک نمای مشخص و متمایز سارکوئیدوز تجمع موضعی سلول های التهابی است. بررسی های گسترده در ریه با استفاده از لاواژ نایژه ای - آلوئولی (BAL)^۱ نشان داده اند که واکنش التهابی آغازین عبارت است از یک جریان ورودی^۲ سلول های T یاور^۳. افزون بر این، تجمع منوسیت های فعال شده یافت می شود. شکل ۳۹۰-۱ مدلی پیش نهادی برای سارکوئیدوز ارائه می کند. سلول های ارائه کننده آنتی ژن، با استفاده از کمپلکس HLA-CD4، یک آنتی ژن ناشناخته را به سلول های T یاور ارائه می کنند. بررسی ها مشخص کرده اند که هاپلوتیپ های خاصی از HLA مانند HLA-DRB1*1101 با افزایش خطر پیدایش سارکوئیدوز همراهند. افزون بر این، هاپلوتیپ های گوناگون HLA با فرجام های بالینی گوناگونی همراهند.

خوشه ماکروفاژ/ سلول T یاور موجب فعال شدن سیتوکین های مختلف همراه با افزایش آزادی آنها می شود. اینها شامل آنترلوکین ۲ آزاد شده از سلول T و آنترفرون γ و فاکتور نکروز تومور (TNF) آزاد شده از ماکروفاژ هستند. سلول T بخشی الزامی از واکنش التهابی آغازین است. در عفونت پیشرفته و درمان نشده HIV، بیماران فاقد سلول های T یاور به ندرت به سارکوئیدوز مبتلا می شوند. برعکس، گزارشات مختلف مؤید آنند که هنگامی که افراد آلوده به HIV درمان ضد رتروویروسی دریافت می کنند، و به دنبال آن دستگاه ایمنی شان بازسازی می شود، سارکوئیدوز نمایان می شود. برعکس، به نظر می رسد که درمان سارکوئیدوز ریوی استقرار یافته با سیکلوسپورین (دارویی که واکنش های سلول T یاور را در سطح پایین تری تنظیم می کند)، تأثیر اندکی بر سارکوئیدوز دارد.

واکنش گرانولوماتوی سارکوئیدوز می تواند با یا بدون درمان برطرف شود. اما، نزد دست کم ۲۰٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، یک شکل مزمن بیماری پدید می آید. این شکل

1- bronchoalveolar lavage

2- influx : ورود

3- T helper cells

4- Löfgren's syn.

مبتلا به سندرم لُفگرن یافت می‌شود. در بیش از ۹۵٪ بیمارانِ واجد HLA-DRB1*03 بیماری در عرض ۲ سال فروکش کرد، در حالی که حدود نیمی از بقیه بیماران به مدت بیش از ۲ سال مبتلا به بیماری بودند. این نکته همچنان نامشخص است که آیا مشاهدات فوق را می‌توان به اقوام غیراسکاندیناویایی تعمیم داد یا خیر.

تظاهرات بالینی

نحوه بروز سارکوئیدوز از بیماران بی‌علامت تا مبتلایان به نارسایی اندام‌ها متغیر است. فراوانی موارد بی‌علامت سارکوئیدوز مشخص نیست. در کشورهایی که بیماریابی (غربالگری) از طریق رادیوگرافی معمول سینه به انجام می‌رسد، ۳۰-۲۰٪ موارد ریوی در افراد بی‌علامت تشخیص داده می‌شوند. ناتوانی در غربالگری سایر اشکال بی‌علامت بیماری دلالت بر آن دارد که یک‌سوم بیماران سارکوئیدوزی بی‌علامت هستند.

شکایات تنفسی، شامل سرفه و تنگی نفس، شایع‌ترین نشانه‌هایی هستند که بیماری با آنها بروز می‌کند. در بسیاری از موارد، بیمار با یک سابقه ۴-۲ هفته‌ای از این نشانه‌ها رجوع می‌کند. بدبختانه، به دلیل ماهیت غیراختصاصی نشانه‌های ریوی، بیمار ممکن است بی‌آن که تشخیص مسجل گردد تا یک سال به پزشکان [مختلف] مراجعه کند. در این بیماران، تشخیص سارکوئیدوز معمولاً فقط هنگامی مطرح می‌گردد که عکس سینه تهیه شود.

نشانه‌های مربوط به بیماری پوستی و چشمی شایع‌ترین شکایات بعدی هستند. ضایعات پوستی اغلب غیراختصاصی هستند. با این حال، از آنجا که این ضایعات به آسانی دیده می‌شوند، بیمار و پزشک درمانگر اغلب به یک تشخیص رهنمون می‌شوند. برخلاف مبتلایان به بیماری ریوی، احتمال آن که بیماران مبتلا به ضایعات پوستی در عرض ۶ ماه از بروز نشانه‌ها تشخیص داده شوند بیشتر است.

نشانه‌های سرشتی غیراختصاصی عبارتند از خستگی، تب، تعریق شبانه، و کاهش وزن. خستگی شاید شایع‌ترین نشانه سرشتی باشد که این بیماران را مبتلا می‌کند. به دلیل ماهیت آرام و موزیانه (بی‌سروصدای) خستگی، بیماران معمولاً از ارتباط آن با سارکوئیدوزشان آگاه نیستند تا آن که

جدول ۱-۳۹۰ فراوانی درگیری شایع اندام‌ها و خطر آنها در طول عمر^a

هنگام بروز	بیماری (%) ^b	بی‌گیری (%) ^c
ریه	۹۵	۹۴
پوست	۲۴	۴۳
چشم	۱۲	۲۹
گره لنفی خارج سینه‌ای	۱۵	۱۶
کبد	۱۲	۱۴
طحال	۷	۸
عصبی	۵	۱۶
قلبی	۲	۳

a- بیماران می‌توانند بیش از یک اندام درگیر داشته باشند.

b- برگرفته از مطالعه ACCESS بر روی ۷۳۶ بیمار که در عرض ۶ ماه از تشخیص مورد ارزیابی قرار گرفتند.

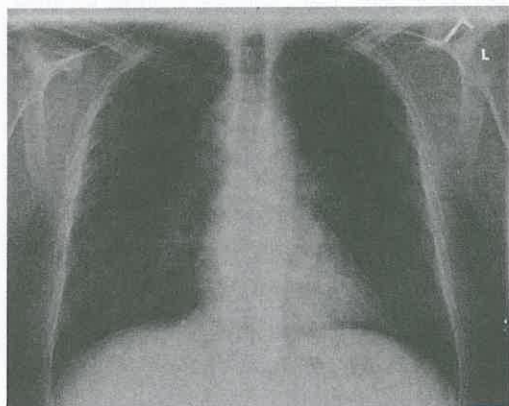
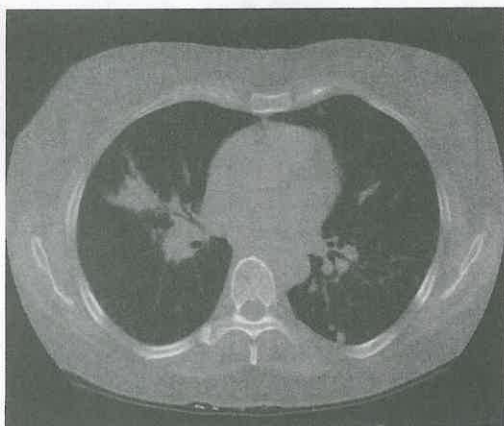
c- برگرفته از بی‌گیری ۱۰۲۴ بیمار سارکوئیدوزی که در درمانگاه بیماری بینایی ریه و سارکوئیدوز وابسته به دانشگاه سین سیناتی در فاصله سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۶ مورد بررسی قرار گرفتند.

بیماری‌شان برطرف گردد.

میزان کلی بروز سارکوئیدوز در زمان تشخیص و میزان درگیری نهایی شایع اندام‌ها در جدول ۱-۳۹۰ خلاصه شده‌اند. با گذشت زمان، درگیری پوست، چشم و اعصاب بارزتر می‌شود. در ایالات متحده، به نظر می‌رسد که شیوع درگیری اندام‌های خاص تحت تأثیر سن، نژاد و جنسیت باشد. برای نمونه، بیماری چشم در میان آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار شایع‌تر است، و زیر سن ۴۰ سالگی بیشتر در زنان روی می‌دهد. اما، در افراد با سن بیش از ۴۰ سال، بیماری چشم در مردان شایع‌تر است.

پیشگیری

درگیری ریه در بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز روی می‌دهد. متداول‌ترین روش تشخیص بیماری ریه همچنان عکس سینه است. شکل ۲-۳۹۰ عکس سینه یک بیمار سارکوئیدوزی با آدنوپاتی دوطرفه ناف را نشان می‌دهد. اگرچه سی‌تی‌اسکن رویکرد تشخیصی برای بیماری [یافت] بینایی ریه را تغییر داده است، اما معمولاً یک روش پایش



شکل ۲-۳۹۰ عکس سینه خلفی - قدامی، که نشانگر آدنوپاتی دوطرفه ناف ریه (مرحله ۱ بیماری) است.

شکل ۳-۳۹۰ سی تی اسکن با قدرت تمایز بالا از سینه، که نشانگر ندولاریته رتیکولار تکه تکه (شامل مناطق برخورد و هم آمیزی [confluence]) است.

بیماری های عفونی، سل و پنومونی ناشی از پنوموسیستیس غالباً می توانند به صورت بیماری لوب فوقانی بروز کنند. حجم های ریوی و مکانیک و [ظرفیت] انتشار ریوی همگی در ارزیابی بیماری های بینایی ریه مانند سارکوئیدوز سودمندند. انتشار منواکسید کربن (DL_{CO}) حساس ترین آزمون برای بیماری های بینایی ریه است. کاهش حجم های ریوی بازتاب بیماری تحدیدی ریه^۳ است که در سارکوئیدوز یافت می شود. با این حال، در یک سوم بیمارانی که با سارکوئیدوز رجوع می کنند، با وجود عکس سینه غیرطبیعی و تنگی نفس، حجم های ریوی هنوز در محدوده طبیعی قرار دارند.

تقریباً نیمی از بیمارانی مبتلا به سارکوئیدوز با بیماری انسدادی^۴ رجوع می کنند، که با کاهش نسبت ظرفیت حیاتی اجباری^۵ که در ۱ ثانیه بازدمیده شود (FEV_1/FVC)، مشخص می شود. سرفه یک نشانه بسیار شایع است. درگیری راه هوایی که موجب درجات متغیری از انسداد می شود، زمینه ساز سرفه در بیشتر بیمارانی مبتلا به سارکوئیدوز است.

(monitoring) برای بیمارانی مبتلا به سارکوئیدوز محسوب را نمی شود. شکل ۳-۳۹۰ برخی از نماهای مشخصه بیماری در CT (شامل ضخیم شدگی اطراف نایژه ای و تغییرات رتیکولار ندولار) را نشان می دهد، که عمدتاً زیر پرده جنب^۱ هستند. به نظر می رسد که ضخیم شدگی اطراف نایژه ای که در سی تی اسکن دیده می شود، میزان بالای گرانولوم ها را در بیوپسی های نایژه که جهت تشخیص به انجام می رسند توجیه کند.

اگرچه سی تی اسکن از حساسیت بیشتری برخوردار است، اما نظام استاندارد امتیازبندی که توسط اسکادینگ در سال ۱۹۶۱ برای عکس های سینه شرح داده شد، همچنان روش برگزیده برای مشخص کردن درگیری سینه است. مرحله ۱ آدنوپاتی ناف به تنهایی (شکل ۲-۳۹۰)، غالباً همراه با درگیری ناحیه پیرامون نای^۲ در سمت راست است. مرحله ۲ ترکیبی از آدنوپاتی به اضافه ارتشاحات است، در حالی که مرحله ۳ نشانگر ارتشاحات به تنهایی است. مرحله ۴ از فیبروز تشکیل یافته است. معمولاً ارتشاحات در سارکوئیدوز عمدتاً فرآیندی در لوب فوقانی هستند. فقط در چند بیماری غیر عفونی غلبه لوب فوقانی [جهت ابتلا] یافت می شود. تشخیص افتراقی بیماری لوب فوقانی غیر از سارکوئیدوز شامل پنومونیت ناشی از افزایش حساسیت، سیلیکوز، و هیستوسیتوز سلول لانگرهانس است. در میان

1- subpleural

۲- paratracheal: پیرانایی

3- restrictive lung disease

4- obstructive disease

5- forced vital capacity: FVC



شکل ۴-۳۹۰ ضایعات التهابی مزمن پیرامون بینی، چشم‌ها، و گونه‌ها، که لوپوس پرنیو خوانده می‌شوند.

بنابراین در بیماران با تنگی نفس پایدار ارزیابی از نظر وجود این بیماری باید مدّ نظر باشد.

پوست

درگیری پوست نهایتاً در بیش از یک‌سوم بیماران مبتلا به سارکوئیدوز تشخیص داده می‌شود. ضایعات پوستی کلاسیک عبارتند از اریتم ندوزوم، ضایعات ماکولی-پاپولی، هیپر- و هیپوپیگمانتاسیون، تشکیل کلوئید، و ندول‌های زیرپوستی. مجموعه‌ای خاصی از درگیری پل بینی، ناحیه زیر چشم‌ها، و گونه‌ها لوپوس پرنیو^۲ نامیده می‌شود (شکل ۴-۳۹۰) و برای یک شکل مزمن سارکوئیدوز جنبه تشخیصی دارد.

برعکس، اریتم ندوزوم یک راش گذرا است که می‌تواند همراه با آدنوپاتی ناف [ریه] و یووئیت یافت شود (سندرم لفگرن). اریتم ندوزوم در زنان و در برخی از گروه‌های دموگرافیک^۳ خاص خودتوصیف‌شده (شامل سفیدپوستان و نژاد پورتوریگویی) شایع‌تر است. در ایالات متحده، سایر تظاهرات سارکوئیدوز پوستی، به ویژه لوپوس پرنیو، در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار از سفیدپوستان شایع‌ترند.

ضایعات ماکولی-پاپولی سارکوئیدوز شایع‌ترین شکل مزمن بیماری هستند (شکل ۵-۳۹۰). این ضایعات اغلب از چشم بیمار و پزشک پنهان می‌مانند، زیرا مزمن و بدون درد هستند. در ابتدا، این ضایعات معمولاً پاپول‌هایی مایل به ارغوانی و اغلب سفت و سخت (indurated) هستند. آنها می‌توانند به هم بپیوندند و نواحی بزرگی از پوست را در بر بگیرند. با درمان، رنگ و سفتی (سختی) آنها ممکن است به تدریج از میان برود. از آنجا که این ضایعات ناشی از گرانولوم‌های غیرپنیری‌شونده هستند، سارکوئیدوز را به آسانی می‌توان به کمک بیوپسی پوست تشخیص داد.

چشم

فراوانی تظاهرات چشمی سارکوئیدوز بسته به نژاد فرق می‌کند. در ژاپن، بیش از ۷۰٪ بیماران سارکوئیدوزی به بیماری چشمی مبتلا می‌شوند، در حالی که در ایالات متحده فقط ۳۰٪ آنان بیماری چشمی دارند و مشکلات چشمی در

[آزمون] واکنش‌دهی بیش از حد راه هوایی هنگام قرارگیری در معرض متاکولین، در برخی از این بیماران مثبت خواهد بود. تعدادی از بیماران مبتلا به سرفه به برونکودیلاتورهای^۱ سنتی و مرسوم به عنوان تنها شکل درمان پاسخ می‌دهند. در برخی از موارد، گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی با دوز بالا به تنهایی سودمندند. انسداد راه‌های هوایی می‌تواند ناشی از تنگی راه‌های هوایی بزرگ باشد، که می‌توانند فیبروتیک شوند و به داروهای ضد التهابی پاسخ ندهند.

هیپرتانسیون شریان ریوی در دست‌کم ۵٪ بیماران مبتلا به سارکوئیدوز گزارش می‌شود. چه درگیری مستقیم عروقی و چه عواقب تغییرات فیبروتیک در ریه می‌توانند موجب هیپرتانسیون شریان ریوی شوند. ۷۰٪ بیماران سارکوئیدوزی با فیروز پیشرفته که در انتظار پیوند ریه به سر می‌برند، هیپرتانسیون شریان ریوی خواهند داشت. این میزان بروز بسیار بالاتر از میزانی است که برای سایر بیماری‌های فیبروتیک ریه گزارش شده است. در افرادی که در آنان بیماری از شدت کمتری برخوردار اما هم‌چنان علامت‌دار است، هیپرتانسیون شریان ریوی نزد ۵۰٪ موارد یافت شده است. از آنجا که هیپرتانسیون شریان ریوی ناشی از سارکوئیدوز ممکن است به درمان پاسخ دهد،

۱- بازکننده‌های نایژه

2- lupus pernio

۳- جمعیت‌شناختی

است، که با یک الگوی انسدادی مطابقت دارد. به علاوه، افزایش سطح ترانس آمینازها می‌تواند رخ دهد. افزایش سطح بیلی‌روبین شاخصی از بیماری کبدی پیشرفته‌تر است. در مجموع، فقط ۵٪ بیماران سارکوئیدوزی بر اثر بیماری کبدی‌شان نشانه‌هایی در آن حد دارند که درمان اختصاصی را ایجاب کند. اگرچه نشانه‌ها می‌توانند ناشی از هپاتومگالی (بزرگی کبد) باشند، اما در موارد بیشتری ناشی از کلستاز درون کبدی گسترده هستند که به هیپرتانسیون پورت می‌انجامد. در این حالت، آسیت و واریس‌های مری می‌توانند پدید آیند. به ندرت یک بیمار سارکوئیدوزی به پیوند کبد نیاز خواهد داشت، زیرا حتی بیماران مبتلا به سیروز ناشی از سارکوئیدوز می‌توانند به درمان سیستمیک پاسخ دهند. یک نکته احتیاط‌آمیز آن است که بیماران مبتلا به هم سارکوئیدوز و هم هپاتیت C باید از درمان با انترفرون α ، به دلیل ارتباط آن با پیدایش یا بدتر شدن بیماری گرانولوماتو، خودداری کنند.

مغز استخوان و طحال

در بسیاری از بیماران سارکوئیدوزی می‌توان یک یا چند تظاهر مربوط به مغز استخوان را تشخیص داد. شایع‌ترین مشکل هماتولوژیک لنفونی است، که بازتابی از احتیاس (نگه‌داشت^۱) لنفوسیت‌ها درون مناطق التهاب است. کم‌خونی در ۲۰٪ بیماران روی می‌دهد، و میزان شیوع لکونی کمتر است. بررسی مغز استخوان گرانولوم‌ها را در تقریباً یک‌سوم بیماران نشان خواهد داد. اگرچه اسپلنومگالی (بزرگی طحال) را می‌توان در ۵-۱۰٪ بیماران تشخیص داد، اما بیوپسی طحال گرانولوم‌ها را در ۶۰٪ بیماران نشان می‌دهد. سی‌تی اسکن می‌تواند برای درگیری طحال بر اثر سارکوئیدوز نسبتاً اختصاصی باشد (شکل ۳۹۰-۶). درگیری مغز استخوان و طحال هر دو در آمریکایی‌های آفریقایی تبار از سفیدپوستان شایع‌ترند. اگرچه این تظاهرات به تنهایی به ندرت درمان را ایجاب می‌کنند، اما در موارد نادر برداشت طحال ممکن است برای اسپلنومگالی حجیم علامت‌دار یا پان‌سیتونی فاحش الزام داشته باشد. لنف آدنوپاتی غیرسینه‌ای می‌تواند نزد تا ۲۰٪ بیماران روی دهد.



شکل ۳۹۰-۵ ضایعات ماکولی - پاپولی بر روی تنه

در یک بیمار سارکوئیدوزی.

آمریکایی‌های آفریقایی تبار از سفیدپوستان شایع‌ترند. اگرچه یووئیت قدامی شایع‌ترین تظاهر است، اما بیش از یک‌چهارم بیماران التهاب در بخش خلفی چشم (شامل رتینیت و التهاب بخش صاف^۲) خواهند داشت. اگرچه نشانه‌هایی مانند نورگریزی^۳، تاری دید، و افزایش اشک می‌توانند روی دهند، اما برخی بیماران بی‌علامت نیز التهاب فعال دارند. بیماران مبتلا به سارکوئیدوز چشمی که در ابتدا بدون علامت‌اند، در نهایت می‌توانند به کوری دچار شوند. بنابراین، توصیه می‌شود که در کلیه بیماران مبتلا به سارکوئیدوز یک معاینه چشمی دقیق انجام شود. سیکا در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز مزمن دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که خشکی چشم بازتابی از بیماری قبلی غده اشکی باشد. اگرچه بیمار ممکن است دیگر التهاب فعال نداشته باشد، اما خشکی چشم ممکن است نیازمند اشک طبیعی یا سایر نرم‌کننده‌ها باشد.

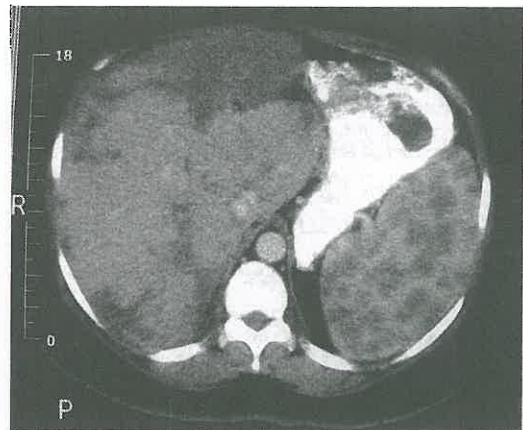
کبد

با استفاده از بیوپسی جهت شناسایی بیماری گرانولوماتو، درگیری کبد را می‌توان در بیش از نصف بیماران سارکوئیدوزی تشخیص داد. اما، به کمک بررسی کارکرد کبد، فقط ۲۰-۳۰٪ بیماران دارای شواهد درگیری کبد خواهند بود. شایع‌ترین ناهنجاری کارکرد کبد افزایش سطح فسفاتاز قلیایی

1- pars planitis

2- photophobia

3- sequestration



شکل ۶-۳۹۰ سی تی اسکن شکم پس از مصرف ماده حاجب خوراکی و درون‌وریدی. معده توسط طحال بزرگ شده تحت فشار قرار گرفته است. درون طحال مناطق کم‌چگال و پرچگال یافت می‌شوند.

بیماری کلیوی

درگیری مستقیم کلیه در کمتر از ۵٪ بیماران سارکوئیدوزی رخ می‌دهد، و با گرانولوم‌هایی در خود کلیه همراه است و می‌تواند موجب نفرت شود. با این حال، هیپرکلسمی محتمل‌ترین علت بیماری کلیوی ناشی از سارکوئیدوز است. در ۱-۲٪ بیماران سارکوئیدوزی، نارسایی حاد کلیه بر اثر هیپرکلسمی ممکن است دیده شود. درمان موفقیت‌آمیز هیپرکلسمی با گلوکوکورتیکوئیدها و سایر داروها غالباً اختلال کارکرد کلیوی را بهبود می‌بخشد، اما معمولاً آن را کاملاً برطرف نمی‌کند.

دستگاه عصبی

بیماری نورولوژیک در ۱۰-۵٪ بیماران سارکوئیدوزی گزارش می‌شود، و به نظر می‌رسد که فراوانی آن در کلیه گروه‌های قومی یکسان باشد. هر بخشی از دستگاه عصبی مرکزی یا محیطی می‌تواند مبتلا شود. وجود التهاب گرانولوماتو اغلب در عکس‌های MRI قابل رؤیت است. MRI با تقویت (وضوح) تصویر توسط گادولینیوم می‌تواند ضایعات فضاگیر را آشکار کند، ولی MRI می‌تواند به دلیل کوچکی ضایعات یا تأثیر درمان سیستمیک بر کاهش التهاب منفی باشد. یافته‌های مربوط به مایع مغزی-نخاعی (CSF) شامل مننژیت لنفوسیتی همراه با افزایش خفیف پروتئین هستند. میزان گلوکز CSF معمولاً طبیعی است ولی می‌تواند پایین باشد. مناطق خاصی از دستگاه عصبی بیش از سایر مناطق در سارکوئیدوز عصبی (نوروسارکوئیدوز) مبتلا می‌شوند. اینها عبارتند از درگیری اعصاب جمجمه‌ای، مننژیت قاعده مغز، میلوپاتی، و بیماری بخش قدامی هیپوتالاموس همراه با دیابت بی‌مزه مربوطه (فصل ۴۰۴). حملات تشنجی (seizures) و تغییرات شناختی نیز روی می‌دهند. در بین اعصاب جمجمه‌ای، فلج عصب هفتم می‌تواند گذرا باشد و با فلج بل (فلج نهانزاد عصب هفتم) اشتباه شود. از آنجا که این شکل سارکوئیدوز عصبی اغلب در عرض چند هفته برطرف می‌شود و عود نمی‌کند، ممکن است پیش از تشخیص قطعی سارکوئیدوز روی داده باشد. نوریت اپتیک (عصب بینایی) یک تظاهر دیگر اعصاب جمجمه‌ای در سارکوئیدوز است. این تظاهر مزمن‌تر و معمولاً نیازمند درمان سیستمیک

متابولیسم کلسیم

هیپرکلسمی و/یا هیپرکلسیوری در تقریباً ۱۰٪ بیماران سارکوئیدوزی رخ می‌دهد، و در سفیدپوستان از آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار و نیز در مردان شایع‌تر است. مکانیسم متابولیسم غیرطبیعی کلسیم عبارت از افزایش تولید ۱,۲۵-(OH)₂D₃ دی‌هیدروکسی ویتامین D توسط خود گرانولوم است. ماده اخیر موجب افزایش جذب کلسیم در روده می‌شود، که باعث هیپرکلسمی به همراه سرکوب سطح هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌گردد (فصل ۴۲۴). افزایش ویتامین D برونزاد از طریق رژیم غذایی یا قرارگیری در معرض آفتاب می‌تواند این مشکل را تشدید کند. میزان کلسیم سرم باید به عنوان بخشی از ارزیابی اولیه کلیه بیماران سارکوئیدوزی تعیین شود، و در خلال ماه‌های تابستان که میزان برخورد با آفتاب افزایش می‌یابد تکرار اندازه‌گیری می‌تواند سودمند باشد. در بیمارانی که سابقه‌ای از سنگ کلیوی دارند، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته باید اندازه‌گیری شود. اگر قرار است برای یک بیمار سارکوئیدوزی با سابقه سنگ کلیوی مکمل‌های کلسیم تجویز شوند، باید سطح کلسیم در ادرار ۲۴ ساعته جهت پی‌گیری وضعیت بیمار اندازه‌گیری شود.

سارکوئیدوز قلبی معمولاً به کمک MRI یا اسکن توموگرافی از طریق تابش پوزیترون (PET)^۲ قطعیت می‌یابد. از آنجا که آریتمی‌های بطنی معمولاً بر اثر وجود گرانولوم‌های متعدد تکه‌تکه در قلب واجد چندین کانون هستند، درمان از طریق وائرش^۴ مفید نیست. در بیماران مبتلا به آریتمی‌های شدید بطنی کاشت دفیبریلاتور باید مد نظر باشد؛ به نظر می‌رسد که این روش نرخ مرگ را در سارکوئیدوز قلبی کاهش داده باشد. اگرچه درمان سیستمیک می‌تواند در معالجة آریتمی‌ها مفید باشد، اما بیماران تا ۶ ماه پس از آغاز درمان موفقیت‌آمیز ممکن است همچنان دارای آریتمی‌های وخیم باشند، و هر زمان که میزان داروی دریافتی کاهش داده شود خطر عود آریتمی پدید می‌آید.

بستگاه عضلانی-استخوانی

درگیری مستقیم گرانولوماتوی استخوان و عضله در تقریباً ۱۰٪ بیماران سارکوئیدوزی می‌تواند توسط رادیوگرافی (پرتو MRI α، اسکن PET [شکل ۷-۳۹۰]، یا اسکن گالیوم) تشخیص داده شود یا توسط بیوپسی قطعیت یابد. اما، درصد بالاتری از بیماران سارکوئیدوزی از میالزی و آرترالژی شکایت دارند. این شکایات شبیه آنهایی هستند که در سایر بیماری‌های التهابی (شامل عفونت‌های مزمن مانند منونوکلئوز) یافت می‌شوند. خستگی همراه با سارکوئیدوز برای بسیاری از بیماران ممکن است طاقت‌فرسا باشد. بررسی‌های اخیر نشانگر ارتباطی میان خستگی و بیماری رشته عصبی محیطی کوچک در سارکوئیدوز بوده‌اند.

درگیری سایر اندام‌ها

اگرچه سارکوئیدوز می‌تواند هر یک از اندام‌های بدن را مبتلا کند، ولی به ندرت پستان، بیضه، تخمدان، یا معده را درگیر می‌کند. به دلیل نادر بودن ابتلا، وجود توده در یکی از این نواحی نیازمند بیوپسی جهت رد سایر بیماری‌ها از جمله سرطان است. برای نمونه، در یک مطالعه بر روی مشکلات پستان در بیماران سارکوئیدوزی مؤنث، ضایعه پستانی بیشتر احتمال داشت که گرانولوم ناشی از سارکوئیدوز باشد تا ناشی

درازدت است، و می‌تواند با بیوئیت قدیمی و خلفی هر دو همراه باشد. در بسیاری از موارد، تمایز سارکوئیدوز عصبی از اسکروز مولتیپل می‌تواند دشوار باشد. نوریت اپتیک می‌تواند در هر دو بیماری روی دهد. در برخی از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز، ناهنجاری‌های متعدد وضوح‌یافته ماده سفید ممکن است توسط MRI مشخص گردند، که بر اسکروز مولتیپل دلالت دارند. در این موارد، وجود وضوح‌یافتگی^۱ مننژ یا درگیری هیپوتالاموس بر سارکوئیدوز عصبی دلالت دارد، همان‌گونه که شواهد بیماری برون عصبی مانند درگیری ریوی یا پوستی نیز بر سارکوئیدوز دلالت دارند. از آنجا که پاسخ سارکوئیدوز عصبی به گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای سیتوتوکسیک با از آن اسکروز مولتیپل متفاوت است، تمایز این بیماری‌ها از یکدیگر اهمیت دارد.

قلب

وجود درگیری قلب وابسته به نژاد است. اگرچه بیش از یک‌چهارم بیماران ژاپنی مبتلا به سارکوئیدوز بیماری قلبی پیدا می‌کنند، ولی فقط ۵٪ بیماران سارکوئیدوزی در ایالات متحده و اروپا دچار بیماری قلبی علامت‌دار می‌شوند. با این حال، از این نظر تفاوت بارزی میان سفیدپوستان و آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار وجود ندارد. بیماری قلبی، که معمولاً به صورت نارسایی احتقانی قلب یا آریتمی‌های قلبی بروز می‌کند، ناشی از ارتشاح عضله قلب توسط گرانولوم‌ها است. درگیری گرانولوماتوی منتشر عضله قلب می‌تواند موجب سوءکارکرد فاحش قلب شود و فراکسیون پرتابی بطن چپ را به زیر ۱۰٪ برساند. حتی در این حالت، فراکسیون پرتابی می‌تواند با درمان سیستمیک بهبود یابد. آریتمی‌ها نیز می‌توانند با ارتشاح منتشر یا با درگیری قلبی که حالت تکه‌تکه^۴ بیشتری دارد، پدید آیند. اگر گره دهلیزی - بطنی (AV) ارتشاح یافته باشد، وقفه (بلوک) قلبی می‌تواند روی دهد، که از طریق الکتروکاردیوگرافی معمول قابل تشخیص است. آریتمی‌های بطنی و مرگ ناگهانی بر اثر تاکی‌کاردی بطنی علل شایع مرگ هستند. بهترین راه تشخیص آریتمی‌ها مونیترینگ (پایش) سرپایی ۲۴ ساعته است، و بررسی‌های مربوط به الکتروفیزیولوژی [قلب] ممکن است منفی باشند. سایر آزمون‌های ویژه بیماری قلبی شامل الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی معمول هستند. تشخیص

1- enhancement

2- patchy

3- positron emission tomography

۴- ablation: بر داشتن، از جاکندن

بینجامد. افزون بر این، کاربرد داروهای سرکوبگر ایمنی می‌تواند میزان بروز عفونت‌های وخیم را افزایش دهد.

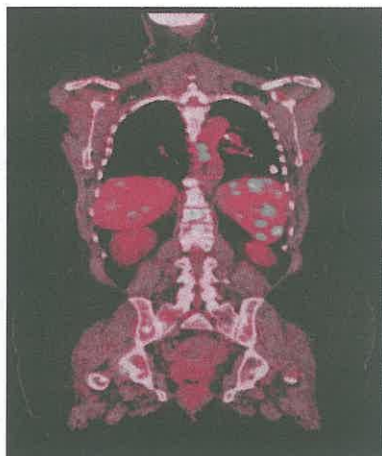
یافته‌های آزمایشگاهی

رادیوگرافی سینه هم‌چنان پرکاربردترین روش ارزیابی درگیری ریه در سارکوئیدوز است. همان گونه که در بالا اشاره شد، در رادیوگرافی سینه درگیری به چهار مرحله طبقه‌بندی می‌شود، و در مراحل ۱ و ۲ آدنوپاتی ناف ریه و اطراف نای یافت می‌شود. CT اسکن به طور فزاینده‌ای در ارزیابی بیماری بینایی ریه مورد استفاده قرار گرفته است. وجود آدنوپاتی و ارتشاح ندولی مختص سارکوئیدوز نیست. آدنوپاتی تا ۲ سانتی‌متر می‌تواند در سایر بیماری‌های التهابی ریه مانند فیروز ریوی نهان‌زاد دیده شود. اما، آدنوپاتی با قطری عرضی $< 2\text{cm}$ تشخیص سارکوئیدوز را در برابر سایر بیماری‌های بینایی ریه تقویت می‌کند.

اسکن PET به میزان فزاینده‌ای جایگزین اسکن با گالیوم ۶۷ جهت تشخیص مناطق بیماری گرانولوماتوز در سینه و سایر بخش‌های بدن شده است (شکل ۷-۳۹۰). هر دو آزمون می‌توانند جهت تشخیص مناطق بالقوه (مناسب) برای بیوپسی به کار روند. اسکن PET قلبی نیز در ارزیابی سارکوئیدوز قلبی مفید بوده است. وجود مناطق فعالیت هیپرمتابولیک می‌تواند ناشی از گرانولوم‌های سارکوئیدوز و نه بدخیمی منتشر باشد.

MRI نیز در ارزیابی سارکوئیدوز خارج‌ریوی مفید بوده است. وضوح‌یافتگی (تقویت) گادولینیوم در نواحی ملتهب مغز، قلب، و استخوان دیده شده است. اسکن‌های MRI ممکن است ضایعات بدون علامت را تشخیص دهند. همانند اسکن PET، تغییرات MRI شبیه آنچه در بدخیمی و عفونت دیده می‌شود، به نظر می‌رسند. در برخی از موارد، بیوپسی ممکن است برای تعیین علت ناهنجاری رادیولوژیک ضروری باشد.

سطح سرمی آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) می‌تواند در تشخیص سارکوئیدوز سودمند باشد. این آزمون از حساسیت و ویژگی نسبتاً پایینی برخوردار است. افزایش سطح ACE در ۶۰٪ مبتلایان به بیماری حاد و فقط



شکل ۷-۳۹۰ ترکیب اسکن توموگرافی از طریق تابش پوزیترون و سی‌تی‌اسکن نشانگر افزایش فعالیت در طحال، دنده‌ها، و مهره‌های بیمار مبتلا به سارکوئیدوز است.

از سرطان پستان. با این حال، یافته‌های حاصل از معاینه فیزیکی یا ماموگرام نمی‌توانند این ضایعات را به طور قابل اعتماد از هم افتراق دهند. نکته مهم‌تر آن که با افزایش سن زنان مبتلا به سارکوئیدوز، شیوع سرطان پستان افزایش می‌یابد. بنابراین، توصیه می‌شود که غربالگری روزمره و معمول شامل ماموگرافی در کنار سایر بررسی‌های تصویربرداری (اولتراسون، MRI) یا بیوپسی در صورتی که وضعیت بالینی اقتضا کند، انجام شود.

عوارض

سارکوئیدوز معمولاً یک بیماری خودمحدودشونده است که حیات فرد را تهدید نمی‌کند. با این حال، بیماری تهدیدگر اندام‌های بدن ممکن است پدید آید. این عوارض می‌توانند شامل کوری، پاراپلژی، یا نارسایی کلیوی باشند. مرگ ناشی از سارکوئیدوز در تقریباً ۵٪ بیمارانی که در درمانگاه‌های مرجع سارکوئیدوز مورد بررسی قرار می‌گیرند، یافت می‌شود. علل معمول مرگ ناشی از سارکوئیدوز مربوط به درگیری ریوی، قلبی، عصبی، یا کبدی هستند. در نارسایی تنفسی، افزایش فشار دهلیز راست با پیش‌آگهی نامطلوبی همراه است. عوارض ریوی هم‌چنین می‌توانند شامل عفونت‌هایی مانند میستوم^۱ باشند، که بعداً می‌تواند به خونریزی شدید

مانند بیوپسی آندومیوکاردی، احتمال بیوپسی مثبت پایین است. به دلیل نرخ بالای درگیری ریوی در این موارد، از طریق برونکوسکوپی آسان تر می توان به ریه دست یافت. در حین برونکوسکوپی، بیوپسی ترانس برونشیل، بیوپسی برونش، یا اسپیراسیون سوزنی ترانس برونشیل می تواند به انجام برسد. اسپیراسیون سوزنی ترانس برونشیل تحت هدایت سونوگرافی از طریق نایژه (EBUS)^۱ می تواند به تشخیص سارکوئیدوز در بیماران با آدنوپاتی مدیاستن (مرحله ۱ یا ۲ رادیوگرافیک بیماری ریوی) کمک کند، در حالی که در افراد مبتلا به فقط بیماری پارانشیمی ریه (مرحله ۳) بیوپسی ترانس برونشیل از بازده تشخیصی بالاتری برخوردار است. این آزمون ها مکمل یکدیگر هستند و می توانند با هم به انجام برسند.

اگر بیوپسی نشانگر گرانولوم باشد، تشخیص های دیگر مانند عفونت یا بدخیمی باید رد شوند. مایع حاصل از شستشوی برونش (نایژه) را می توان برای کشت از نظر قارچ ها و سل ارسال کرد. برای آسیب شناس، هرچه بافت بیشتری تهیه شود، تشخیص سارکوئیدوز راحت تر است. اسپیراسیون سوزنی ممکن است در یک مورد از سایر جهات کلاسیک سارکوئیدوز کافی باشد، اما در بیماری که لنفوم یا عفونت قارچی یک تشخیص احتمالی دیگر است ممکن است کفایت نکند. از آنجا که گرانولوم ها را می توان در لبه یک لنفوم مشاهده کرد، وجود چند گرانولوم در اسپیراسیون سوزنی ممکن است جهت روشن شدن تشخیص کفایت نکند. مدیاستینوسکوپی نمونه بزرگ تری برای مسجّل کردن وجود یا عدم لنفوم در مدیاستن فراهم می کند. از سوی دیگر، در بیشتر بیماران، شواهد بیماری برون سینه ای (مانند درگیری چشم) می توانند تشخیص سارکوئیدوز را بیشتر تقویت کنند. در بیمارانی که نتیجه آسیب شناسی نزد آنان منفی است، مثبت بودن آزمون های تأییدگر^۲ می تواند احتمال تشخیص سارکوئیدوز را افزایش دهد. این آزمون ها شامل افزایش سطح ACE هستند، که می تواند در سایر بیماری های گرانولوماتو (ولی نه در بدخیمی) نیز بالا باشد. در صورت درگیری اندام های متعدد، اسکن PET مثبت می تواند

۲۰٪ مبتلایان به بیماری مزمن گزارش شده است. اگرچه افزایش خفیف ACE علل مختلفی دارد (شامل دیابت)، اما افزایش < ۵۰٪ از حداکثر میزان طبیعی در فقط چند بیماری - شامل سارکوئیدوز، جذام، بیماری گوشه، هیپرتیروئیدی، و عفونت های گرانولوماتوی منتشر مانند سل ارزنی - دیده می شود. از آنجا که سطح ACE از طریق یک سنجش بیولوژیک تعیین می شود، مصرف همزمان یک مهارگر ACE مانند لیزی نوپریل^۱، سطح ACE را بسیار پایین نشان خواهد داد.

تشخیص

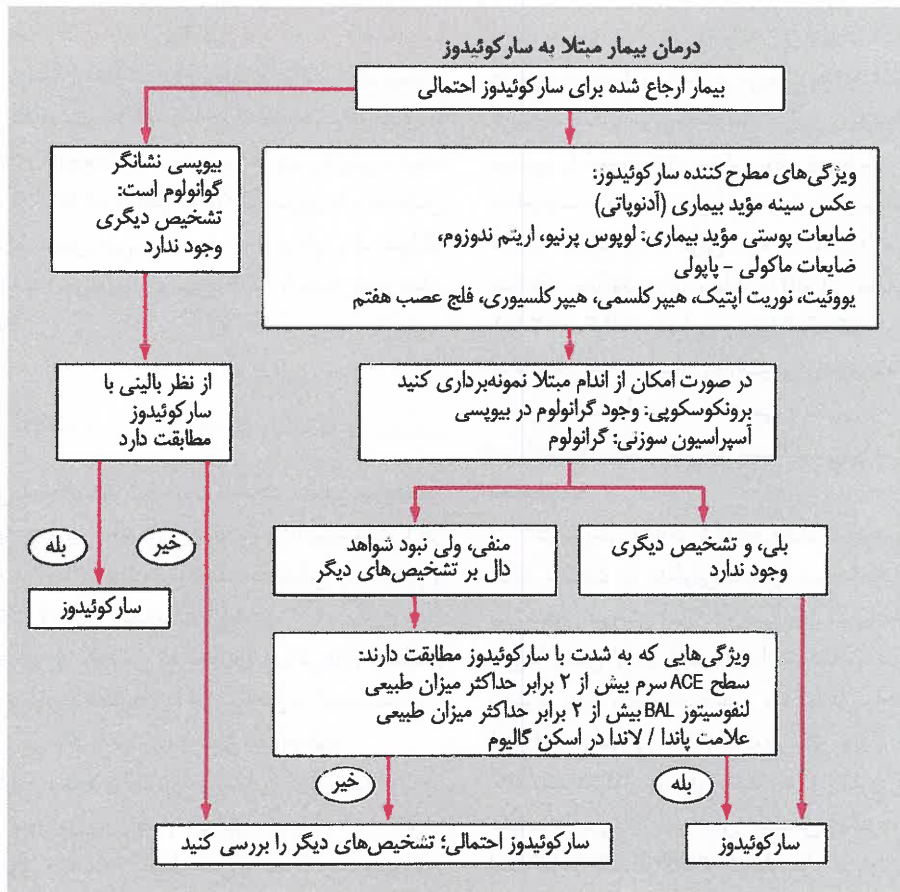
تشخیص سارکوئیدوز نیازمند تظاهرات بالینی مربوطه و سازگار با آن و نیز یافته های پاتولوژیک (آسیب شناختی) هر دو است. از آنجا که علت سارکوئیدوز همچنان نامشخص و مبهم است، تشخیص نمی تواند با قطعیت ۱۰۰٪ مطرح شود. با وجود این، براساس تاریخچه و ویژگی های [معاینه] فیزیکی همراه با یافته های آزمایشگاهی و آسیب شناختی، تشخیص می تواند با قطعیت معقولی مطرح شود.

بیماران معمولاً براساس دو سناریو برای سارکوئیدوز احتمالی مورد ارزیابی قرار می گیرند (شکل ۸-۳۹۰). در سناریوی نخست، بیمار می تواند تحت بیوپسی (نمونه برداری) قرار گیرد، که نشانگر یک گرانولوم غیرپنیری شونده در یک اندام ریوی یا برون ریوی است. اگر نمای بالینی با سارکوئیدوز مطابقت داشته و علت دیگری برای گرانولوم های شناسایی شده وجود نداشته باشد، در این صورت تصور می شود که بیمار مبتلا به سارکوئیدوز باشد.

در سناریوی دوم، علائم یا نشانه های دالّ بر سارکوئیدوز، مانند آدنوپاتی دوطرفه، می توانند در بیماری که از سایر جهات بدون علامت است یا بیمار مبتلا به یوئیت یا یک راش که با سارکوئیدوز مطابقت دارد، وجود داشته باشند. در این مقطع، یک اقدام تشخیصی باید به انجام برسد. در بیمار دارای یک ضایعه پوستی سازگار [با تشخیص]، بیوپسی پوست باید مدّ نظر باشد. سایر بیوپسی هایی که باید مدّ نظر باشند عبارتند از کبد، گره لنفی برون سینه ای، یا عضله. در برخی از موارد، تهیه بیوپسی از اندام مبتلا ممکن است آسان نباشد (مانند ضایعه مغز یا طناب نخاعی). در موارد دیگر،

1- lisinopril

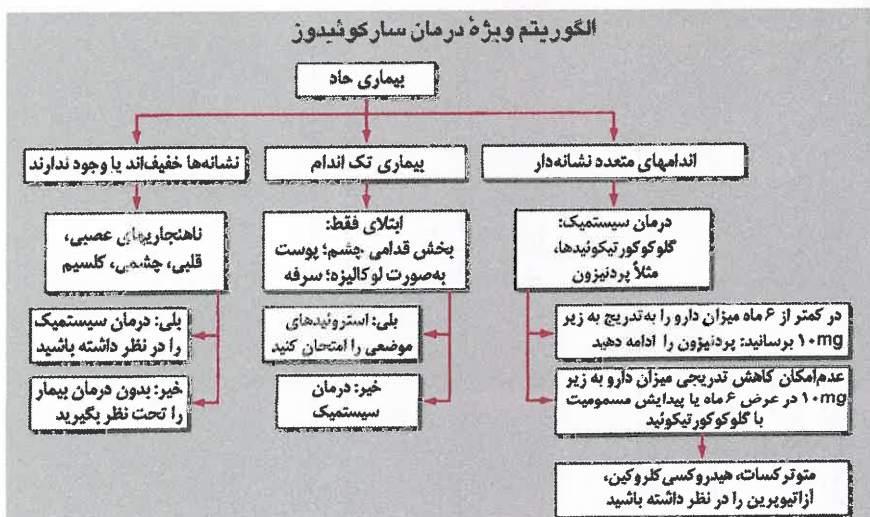
2- endobronchial ultrasonography



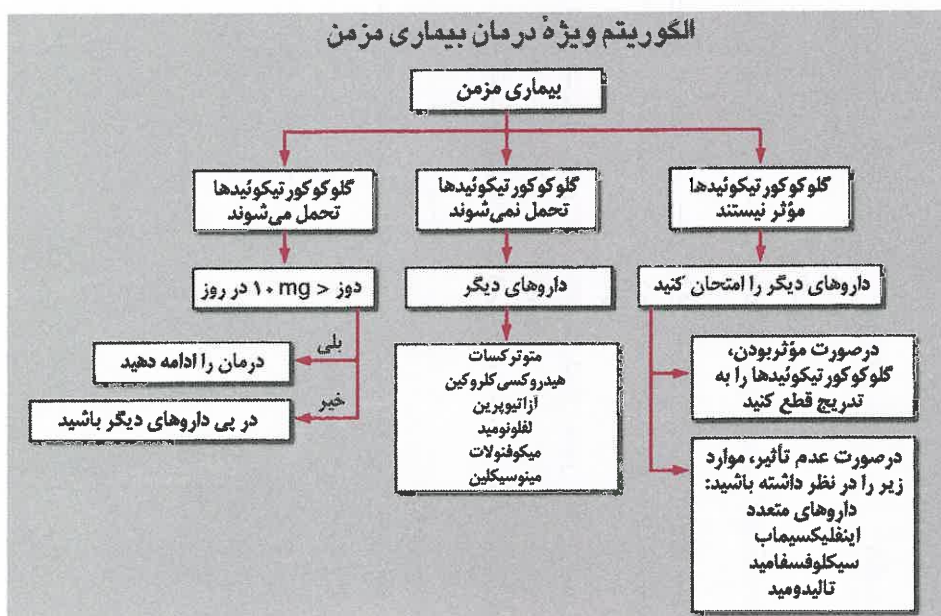
شکل ۸-۳۹ رویکرد پیش‌نهادی برای درمان بیمار مبتلا به سارکوئیدوز احتمالی. وجود یکی یا چند تا از این تظاهرات تشخیص سارکوئیدوز را تقویت می‌کند: یووئیت، نوریت اپتیک، هیپرکلسمی، هیپرکلسمیوری، فلج عصب هفتم، جمجمه‌ای، دیابت بی‌مزه، ACE، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین؛ BAL، لاواژ برونکوالوئولار.

یافته‌های تأییدگر، هنگامی که در کنار تظاهرات بالینی که به وفور با بیماری همراهند اما جنبه تشخیصی ندارند قرار بگیرند، احتمال تشخیص سارکوئیدوز را افزایش می‌دهند. این تظاهرات بالینی عبارتند از یووئیت، سنگ‌های کلیوی، هیپرکلسمی، فلج عصب جمجمه‌ای هفتم، یا اریتم ندوزوم. وجود یک یا چند تا از این تظاهرات در یک بیمار مشکوک به سارکوئیدوز، احتمال وجود این بیماری را تقویت می‌کند. روش *Kveim-Siltzbach* یک آزمون تشخیصی اختصاصی برای سارکوئیدوز است. بافت حاصل از طحال یک بیمار شناخته‌شده سارکوئیدوزی که آمادش اختصاصی

تشخیص را تقویت کند. در حین برونکوسکوپی غالباً یک BAL انجام می‌شود. افزایش درصد لنفوسیت‌ها تشخیص سارکوئیدوز را تقویت می‌کند. شاخص‌های لنفوسیتی CD4 و CD8 می‌توانند برای تعیین نسبت CD4 به CD8 در این لنفوسیت‌های افزایش‌یافته در مایع BAL مورد استفاده قرار گیرند. نسبت بیش از ۳/۵ به شدت سارکوئیدوز را مطرح می‌کند، اما حساسیت آن از افزایش خود لنفوسیت‌ها کمتر است. اگرچه به طور کلی افزایش لنفوسیت‌های BAL تشخیص [سارکوئیدوز] را تقویت می‌کند، ولی سایر اختلالات نیز باید مد نظر باشند.



شکل ۹-۳۹۰ درمان سارکوئیدوز حاد براساس میزان نشانه‌ها و وسعت (حدود) درگیری اندام‌ها قرار دارد. در بیماران با نشانه‌های خفیف ممکن است هیچ درمانی مورد نیاز نباشد، مگر این که تظاهرات مشخص شده [در تصویر] موجود باشند.



شکل ۱۰-۳۹۰ رویکرد به بیماری مزمن بر اساس آن قرار دارد که آیا درمان با گلوکوکورتیکوئید تحمل می‌شود یا خیر.

بیمارانی که برای هر یک از تظاهرات بیماری‌شان در ۶ ماه نخست بروز بیماری نیازمند گلوکوکورتیکوئیدها هستند، بیش از ۵۰٪ احتمال دارد که بیماری مزمن داشته باشند. برعکس، کمتر از ۱۰٪ بیمارانی که در ۶ ماه نخست به درمان سیستمیک نیاز ندارند، نیازمند درمان درازمدت خواهند بود.

درمان سارکوئیدوز

موارد لزوم درمان باید براساس نشانه‌های بیماری یا وجود بیماری تهدیدگر اندام یا حیات (شامل بیماری درگیرکننده چشم، قلب، یا دستگاه عصبی) قرار داشته باشند. بیماری که نزد او نتیجهٔ آزمون‌های کارکرد کبد بالا یا عکس سینه غیرطبیعی است، احتمالاً از درمان سودی نخواهد برد. با این حال، این بیماران باید از نظر شواهد بیماری پیش‌رونده علامت‌دار تحت نظر گرفته شوند.

یک رویکرد درمانی در شکل‌های ۹-۳۹۰ و ۱۰-۳۹۰ خلاصه شده است. ما این رویکرد را به درمان بیماری حاد در برابر بیماری مزمن تقسیم کرده‌ایم. برای بیماری حاد، هیچ درمانی برای بیماران بدون نشانه یا با نشانه‌های خفیف گزینهٔ ماندنی و بادوامی نخواهد بود. برای نشانه‌های محدود به فقط یک اندام، درمان موضعی ترجیح داده می‌شود. برای بیماری‌ای که چندین اندام را مبتلا می‌کند یا بیش از آن گسترده است که درمان موضعی برای آن کفایت کند، یک رویکرد به درمان سیستمیک ارائه شده است. گلوکوکورتیکوئیدها هم‌چنان داروی انتخابی برای این بیماری هستند. با این حال، تصمیم‌گیری دربارهٔ ادامهٔ درمان با گلوکوکورتیکوئیدها یا افزودن داروهای فاقد استروئید به قابلیت تحمل، مدت، و میزان مصرف گلوکوکورتیکوئیدها بستگی دارد. جدول ۲-۳۹۰ میزان مصرف و نحوهٔ پایش چندین داروی پرمصرف را خلاصه می‌کند. برحسب کارآزمایی‌های موجود، توصیه‌هایی مبتنی بر شواهد ارائه می‌شوند. بیشتر این توصیه‌ها برای بیماری ریوی هستند، زیرا بیشتر کارآزمایی‌ها فقط در بیماری ریوی انجام شده‌اند. برای بیماری برون‌ریوی نیز معمولاً همان توصیه‌ها با چند جرح و تعدیل ارائه می‌شوند. برای نمونه، دوز

یافته است^۱، درون درم تزریق و ۶-۴ هفته بعد از آن نمونه‌برداری می‌شود. رؤیت گرانولوم‌های غیرپنیری‌شونده برای تشخیص سارکوئیدوز به شدت اختصاصی است. بدبختانه، معرف Kveim-Siltzbach که از نظر تجاری در دسترس باشد وجود ندارد، و برخی از بسته‌هایی که به صورت محلی تهیه شده‌اند از ویژگی^۲ کمتری برخوردارند. بنابراین، آزمون فوق جنبهٔ تاریخی دارد و در طب بالینی امروز به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

از آنجا که تشخیص سارکوئیدوز هرگز نمی‌تواند قطعی باشد، با گذشت زمان ممکن است ویژگی‌های دیگری پدید آیند که به تشخیص دیگری منجر می‌شوند. برعکس، شواهد درگیری اندام‌های جدید می‌توانند در نهایت تشخیص سارکوئیدوز را مسجل کنند.

پیش‌آگهی

خطر مرگ یا از دست رفتن کارکرد اندام‌ها در سارکوئیدوز پایین باقی می‌ماند. فرجام نامطلوب معمولاً در بیمارانی پدید می‌آید که با بیماری پیشرفته‌ای رجوع می‌کنند که به نظر می‌رسد درمان تأثیر اندکی بر آن داشته باشد. در این موارد، تغییرات فیبروتیک برگشت‌ناپذیر به فراوانی رخ داده‌اند. در طول ۲۰ سال گذشته، نرخ گزارش‌شدهٔ مرگ‌ومیر ناشی از سارکوئیدوز در ایالات متحده و انگلستان افزایش یافته است. هنوز مشخص نیست که این امر ناشی از افزایش آگاهی نسبت به ماهیت مزمن بیماری است یا عوامل دیگری مانند کاربرد گسترده‌تر داروهای سرکوبگر ایمنی.

در اکثر بیماران، بروز اولیهٔ بیماری در خلال مرحلهٔ گرانولوماتوی آن رخ می‌دهد (همان‌گونه که در شکل ۱-۳۹۰ نشان داده شده است). این نکته روشن است که در بسیاری از بیماران بیماری در عرض ۵-۲ سال فروکش می‌کند. تصور می‌شود که این بیماران به سارکوئیدوز حاد خودمحدودشونده مبتلا باشند. با این حال، شکلی از بیماری وجود دارد که در عرض ۵-۲ سال نخست فروکش نمی‌کند. این بیماران مزمن را می‌توان از روی عوامل خطر ساز خاصی در هنگام رجوع شناسایی کرد، مانند فیبروز در عکس سینه، وجود لوپوس پرنیو، کیست‌های استخوانی، بیماری قلبی یا عصبی (به جز فلج منفرد عصب هفتم)، و وجود سنگ‌های کلیوی بر اثر هیپرکلسیوری. بررسی‌های اخیر نیز دلالت بر آن دارند که

گلوکوکورتیکوئیدها معمولاً برای سارکوئیدوز عصبی بالاتر و برای بیماری پوستی پایین‌تر است. این نکته مطرح شده بود که دوزهای بالاتر برای سارکوئیدوز قلبی سودمندند، اما بر طبق نتایج یک مطالعه دوزهای آغازین بیش از ۴۰mg در روز پرنیزون به دلیل سمیت با فرجام بدتری همراه هستند. درمان‌های سیستمیک برای سارکوئیدوز معمولاً داروهای سرکوبگر ایمنی (شامل گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای سیتوتوکسیک، یا فرآورده‌های بیولوژیک) هستند. اگرچه بیشتر بیماران به عنوان درمان سیستمیک آغازین گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند، اما سمیت مربوط به درمان طولانی اغلب موجب استفاده از جایگزین‌های فاقد استروئید می‌شود. داروهای ضد مالاریا مانند هیدروکسی‌کلروکین در بیماری پوستی مؤثرتر از بیماری ریوی هستند. مینوسیکلین نیز ممکن است برای سارکوئیدوز پوستی سودمند باشد. برای بیماری ریوی و سایر مناطق برون‌ریوی، غالباً داروهای سیتوتوکسیک به کار گرفته می‌شوند. این داروها شامل متوترکسات، آزاتیوپرین، لفلونومید، میکوفنولات، و سیکلوفسفامید هستند. داروی سیتوتوکسیکی که بیش از بقیه مورد مطالعه قرار گرفته است، متوترکسات است. این دارو در تقریباً دوسوم بیماران سارکوئیدوزی، صرف نظر از [نوع] تظاهر بیماری، مؤثر است. در یک مطالعه گذشته‌نگر^۱ که متوترکسات را با آزاتیوپرین مقایسه کرده است، هر دو دارو به یک اندازه مؤثر بودند. با این حال، متوترکسات با سمیت بسیار کمتری همراه بود. همان‌گونه که در جدول ۲-۳۹۰ آمده است، دستورالعمل‌های خاصی برای پایش درمان توصیه شده‌اند. تعدیل‌گرهای سیتوکین مانند تالیدومید و پنتوکسی‌فیلین نیز در تعداد محدودی از موارد مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

فرآورده‌های بیولوژیک ضد TNF اخیراً در سارکوئیدوز مورد بررسی قرار گرفته‌اند، و مطالعات آینده‌نگر^۲ راندومیزه etanercept و infliximab هر دو تکمیل شده‌اند. etanercept به عنوان یک داروی فاقد استروئید نقش محدودی دارد. از سوی دیگر، infliximab هنگامی که در مبتلایان به بیماری مزمن که پیشاپیش گلوکوکورتیکوئید و داروهای سیتوتوکسیک دریافت کرده‌اند تجویز می‌شود، کارکرد ریوی را در حد قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد. تفاوت در پاسخ‌دهی به این دو دارو شبیه آن چیزی است که در بیماری کرون دیده می‌شود؛ در آنجا نیز infliximab مؤثر

است و etanercept نیست. با این حال، افزایش خطر فعال‌شدگی مجدد سل در infliximab بیش از etanercept دیده می‌شود. تفاوت در نرخ پاسخ‌دهی [به این دو دارو] را می‌توان با تفاوت در مکانیسم عمل آنها توجیه کرد، زیرا etanercept یک آنتاگونیست گیرنده TNF است در حالی که infliximab یک آنتی‌بادی تک‌دومانی ضد TNF است. برخلاف etanercept، infliximab همچنین به TNF موجود بر سطح برخی از سلول‌ها که TNF رها می‌کنند اتصال می‌یابد، و این امر به لیز سلول می‌انجامد. این اثر در بیماری کرون به اثبات رسیده است. adalimumab نیز یک آنتی‌بادی تک‌دومانی انسانی‌شده ضد TNF است که در صورت تجویز با دوز بالاتر (همان‌گونه که برای درمان بیماری کرون توصیه شده است)، در درمان سارکوئیدوز مؤثر به نظر می‌رسد. نقش عوامل درمانی جدیدتر برای سارکوئیدوز همچنان در حال تکمیل و توسعه است. اما، این درمان‌های هدفمند مؤید آنند که TNF ممکن است یک هدف مهم، به ویژه در درمان بیماری مزمن، باشد. با این حال، این داروها اکسیر جادویی و درمان همه دردها نیستند، زیرا در بیمارانی که به دلیلی غیر از سارکوئیدوز با داروهای ضد TNF درمان شده‌اند بیماری شبه‌سارکوئیدوز روی داده است.

تب مدیترانه‌ای خانوادگی و سایر تب‌های راجعه ارثی

Daniel L. Kastner

تب مدیترانه‌ای خانوادگی (FMF)^۳ سرنمون^۴ گروهی از بیماری‌های ارثی است (جدول ۱-۳۹۲) که با دوره‌های راجعه تب، همراه با التهاب سروزی، سینوویال یا پوستی،

پیش‌نگر: 2- prospective پس‌نگر: 1- retrospective

3- familial Mediterranean fever

۴- نمونه بارز: prototype

PYRIN تشکیل می‌دهند که ساختمان آن مشابه جایگاه‌های مرگ، جایگاه‌های مجری^۷ مرگ، و جایگاه‌های فعال سازی (فراخوانی)^۸ کاسپاز است. جایگاه‌های PYRIN واسطه انجام برهم‌کنش‌های هم‌سخت^۹ پروتئین-پروتئین هستند و در بسیاری از پروتئین‌های دیگر، از جمله کرایوپیرین^{۱۰} (NLRP3)، که در سه سندرم تب راجعه دیگر دچار جهش می‌شود، یافت می‌شوند. پیرین از طریق چند مکانیسم، از جمله برهم‌کنش جایگاه PYRIN با یک پروتئین تطابقی واسطه‌ای، کاسپاز ۱- (آنزیم مبدل IL-1β) را تنظیم و، بدین ترتیب، ترشح IL-1β را کنترل می‌کند. در موش‌های حامل جهش‌های پیرین که با FMF مرتبط هستند، التهاب و تولید بیش از حد IL-1 دیده می‌شوند.

حملات حاد

حملات تب در FMF ممکن است حتی در اوایل شیرخوارگی رخ دهند؛ ۹۰٪ از بیماران، نخستین حمله خود را در سن ۲۰ سالگی تجربه می‌کنند. حملات معمول FMF عموماً ۲۴ تا ۷۲ ساعت طول می‌کشند، و مدت حملات آرتریتی غالباً تا حدی بیشتر است. در برخی از بیماران، حملات نظم دقیقی دارند؛ اما در تعداد بیشتری از موارد فراوانی حملات به مرور زمان تغییر می‌کند (و از هر چند روز یک‌بار تا یسروی بیماری برای مدت چندین سال متفاوت است). حملات اغلب غیرقابل پیش‌بینی هستند، هرچند برخی بیماران آنها را در ارتباط با فعالیت بدنی، استرس هیجانی، یا قاعدگی می‌دانند؛ آبستنی ممکن است با پسرفت بیماری همراه باشد.

اگر درجه حرارت اندازه‌گیری شود، تقریباً همواره در طول حملات FMF تب وجود دارد. هیپرپیرکسی^{۱۱} شدید و حتی تشنج‌های تب‌دار ممکن است در شیرخواران دیده شوند، و تب گاهی تنها تظاهر FMF در کودکان خردسال است.

بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به FMF زمانی حملات

مشخص می‌شوند؛ این بیماری‌ها، در برخی از افراد، در نهایت موجب آمیلوئیدوز سیستمیک AA می‌شوند (فصل ۱۳۷). به دلیل نادر بودن نسبی عیار بالای اتوآنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T مختص آنتی‌ژن، واژه خودالتهابی^۱ به جای خودایمن^۲ برای توصیف این بیماری‌ها پیشنهاد شده است. دستگاه ایمنی ذاتی، با سلول‌های مجری میلوئید آن و نیز گیرنده‌های رده‌زایا^۳ برای سیگنال‌های درون‌زاد خطر و الگوهای مولکولی مربوط به عامل بیماری‌زا، نقشی برجسته و غالب در پاتوژنز بیماری‌های خودالتهابی بازی می‌کند. اگرچه تب‌های راجعه ارثی گروه عمده‌ای از بیماری‌های خودالتهابی را تشکیل می‌دهند، ولی سایر اختلالات التهابی ارثی که در آنها تب راجعه نقش ضعیف‌تری برعهده دارد نیز اکنون خودالتهابی محسوب می‌شوند.

تاریخچه و پاتوفیزیولوژی

FMF نخستین بار در میان ارمنی‌ها، عرب‌ها، ترک‌ها، و یهودیان غیراشکنازی (عمدتاً در شمال آفریقا و عراق) تشخیص داده شد. با پیدایش آزمون‌های ژنتیکی، موارد روزافزونی از FMF در یهودیان اشکنازی، ایتالیایی‌ها، و سایر اقوام مدیترانه‌ای (و گاه حتی در غیاب تبار شناخته‌شده مدیترانه‌ای) تشخیص داده شدند. FMF عموماً به‌صورت مغلوب به ارث می‌رسد، اما [امروزه] تعداد روزافزونی از موارد بالینی کاملاً بارز و مشخص با فقط یک جهش ژنتیکی منفرد قابل‌شناسایی تشخیص داده می‌شوند و، برای برخی از جهش‌های خاص نسبتاً نادر FMF، شواهدی قوی مبنی بر توارث غالب وجود دارند. به ویژه در کشورهایی که در آنجا خانواده‌ها کوچک هستند، تاریخچه مثبت خانوادگی نزد فقط حدود ۵۰٪ موارد می‌تواند یافت شود. آزمایش DNA شیوع حالت حامل را در اقوام مبتلا برابر ۱ به ۳ نشان می‌دهد، که دال بر تفوق داشتن حالت هتروزیگوت است.

ژن FMF پروتئینی با وزن حدود ۹۵ کیلودالتون، متشکل از ۷۸۱ اسیدآمینه را کُد می‌کند که پیرین^۴ (یا مارنوسترین^۵) نامیده می‌شود و در گرانولوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها، سلول‌های دندریتی، و فیبروبلاست‌های سینه‌ویال و صفاقی ظهور می‌یابد. ۹۲ اسید آمینه بخش N-ترمینال پیرین یک موتیف به نام جایگاه^۶

1- autoinflammatory

2- autoimmune

3- germline receptors

4- pyrin

5- marenostrin

6- domain: حوزه

effector: عامل اجرایی

8- recruitment domains

9- homotypic

10- cryopyrin

11- hyperpyrexia: تب آلودگی

سندرم‌های تب راجعه ارثی						جدول ۱-۳۹۲
NOMID	FCAS	MWS	HIDS	TRAPS	FMF	
هرگروه نژادی	هرگروه نژادی	هرگروه نژادی	عمدتاً در هلندی‌ها و اروپای شمالی	هرگروه نژادی	یهود، عرب، ترک، ارمنی، ایتالیایی	نژاد
معمولاً جهش‌های جدید؛ موزائیکسم سوماتیک (بسیکرمای) در اقلیتی قابل توجه	غالب	غالب	مطلوب	غالب	مطلوب*	توارث
<i>NLRP3</i> /1q44	<i>NLRP3</i> /1q44	<i>NLRP3</i> /1q44	<i>MYK</i> /12q24	<i>TNFRSF1A</i> /12p13	<i>MEFV</i> /16p13.3	ژن / کروموزوم
کراپویرین (<i>NLRP3</i>)	کراپویرین (<i>NLRP3</i>)	کراپویرین (<i>NLRP3</i>)	موالونات کیناز	گیرنده <i>TNF p55</i>	بیرین	پروتئین
مداوم، همراه با دوره‌های تشدید	چند دقیقه تا ۳ روز	۱-۲ روز	۳-۷ روز	اغلب بیش از ۷ روز	۱-۳ روز	مدت زمان حمله
نادر	نادر	درد شکمی؛ سلووری و بریکاردیت نادراند	درد شکمی، اما به ندرت بریتویت؛ سلووری و بریکاردیت ناسایع هستند	سلووری؛ بریتویت، بریکاردیت	سلووری؛ بریتویت، افوربون‌های بریکاردی بدون علامت	سرور
راش منتشر شبه کبیر	راش شبه کبیر ناشی از سرما	راش منتشر شبه کبیر	راش ماکولی - بابولی منتشر؛ زخم‌های دهانی	ارثیم مهاجر مرکزگر	ارثیم شبه باد سرخ	پوست
چماقی شدن و رشد بیش از حد اپی‌فیز و کتسک	بلی آرترالژی	آرترالژی، اولیگوآرتریت	آرترالژی، اولیگوآرتریت	مواثریت حاد، آرترالژی	مواثریت حاد، آرتریت مزمن هب (نادر)	مفاصل
گاهی درد ماهیچه‌ای رات	گاهی درد ماهیچه‌ای	درد ماهیچه‌ای شایع است	ناشایع	درد ماهیچه‌ای مهاجر	درد ماهیچه به ندرت	عضلات
گاهی درد ماهیچه‌ای رات	گاهی درد ماهیچه‌ای	درد ماهیچه‌ای شایع است	ناشایع	درد ماهیچه‌ای مهاجر	ورزش شایع است؛ درد مزمن ماهیچه همراه تب به ندرت روی می‌دهد	

سندرم‌های تب راجعه‌ارثی						جدول ۱-۳۹۲
NOMID	FCAS	MWS	HIDS	TRAPS	FMF	
کونژکتیویت، یوویت، دیسک اپتیک، کوری کم‌شنوایی حسی - عصبی	کونژکتیویت	کونژکتیویت، اپسی اسکلریت، ادم دیسک اپتیک (قرص) بینایی؛ کم‌شنوایی حسی - عصبی	ناسانج	ادم دورکسامه‌جسمی، کونژکتیویت، به ندرت یوویت	ناسانج	چشم، گوش
منزیت استپیک، تشنج	سررد	سررد	سررد	سررد	منزیت استپیک به ندرت روی می‌دهد	CNS
عارضه دیررس	ناسانج	حدود ۲۵٪ موارد	ناسانج	حدود ۱۵٪ موارد، بیشتر مواقع جهش‌های سبب‌کننده، T50M	آمیلوئیدوز اغلب در افراد هموزیگوت برای M694V	
anakinra	arilonacept anakinra canakinumab	arilonacept anakinra canakinumab	NSAID ها برای تب، TNF و IL-1 مهارگرهای TNF	glukokortikoid، etanercept IL-1 مهارگرهای IL-1	پروفلایکسی با کلسی‌سین خیزاکی، مهارگرهای IL-1 برای موارد مقاوم به درمان	درمان

* درصد قابل توجهی از بیمارانی مبتلا به FMF بالینی فقط یک جهش قابل تشخیص واحد در MEFV هنگام تعیین سکانس DNA دارند.ش
 FMF = familial Mediterranean fever; TNF = tumor necrosis factor; TRAPS = TNF receptor-associated periodic syndrome; HIDS = hyperimmunoglobulinemia D
 the periodic syndrome; MWS= Muckle-Wells syndrome; FCAS = familial cold autoinflammatory syndrome; NOMID = neonatal-onset multisystem inflammatory disease.

شکمی را تجربه می‌کنند. شدت حملات شکمی می‌تواند از درد مبهم و ثابت (مداوم) و اتساع همراه با حساسیت خفیف نسبت به لمس در لمس مستقیم تا درد شدید فراگیر همراه با عدم صداهای روده‌ای، سفتی، حساسیت واجهشی^۱، و سطوح هوا-مایع در پرتونگاره‌های ایستاده، متغیر باشد. CT اسکن ممکن است مقدار کمی مایع در حفره شکم را نشان دهد. اگر این بیماران مورد لاپاراتومی تجسسی قرار گیرند، یک اگزودای صفاقی استریل پر از نوتروفیل (گاه همراه با چسبندگی‌های ناشی از حملات قبلی) مشاهده می‌شود. آسیب نادر است.

حملات پرده جنبی معمولاً با درد یکطرفه، تیز و خنجری در سینه نمایان می‌شوند. در پرتونگاری ممکن است آتلکتازی و گاه افوزیون^۲ دیده شود؛ اگر نمونه مایع کشیده شود^۳، یک مایع اگزودایی پر از نوتروفیل دیده می‌شود. پس از حملات مکرر، پرده جنب ممکن است ضخیم شود.

آرتریت FMF در افرادی که برای جهش M694V هموزیگوت هستند شایع‌تر است؛ این حالت به‌خصوص در نژاد یهودیان غیراشکانازی شایع است. آرتریت حاد در FMF معمولاً به‌صورت تک‌مفصلی است و زانو، مچ پا، یا هیپ را گرفتار می‌کند (هرچند الگوهای دیگر، به‌ویژه در کودکان، می‌توانند دیده شوند). افوزیون‌های بزرگ استریل با تعداد زیاد نوتروفیل شایع هستند، که با اریتم یا گرمی متناسب [یا آنها] همراه نیستند. حتی پس از حملات مکرر آرتریت، تغییرات رادیوگرافیک نادرند. پیش از ابداع پروفیلاکسی با کلشی‌سین، آرتریت مزمن زانو یا هیپ در تقریباً ۵٪ بیماران FMF که مبتلا به آرتریت بودند دیده می‌شد. صرف‌نظر از وجود آنتی‌ژن HLA-B27، ساکروایلئیت مزمن می‌تواند حتی در صورت درمان با کلشی‌سین در FMF رخ دهد. در ایالات متحده، بیماران مبتلا به FMF بیشتر احتمال دارد دچار آرترالژی شوند تا آرتریت.

شاخص‌ترین تظاهر پوستی FMF اریتم شبه باد سرخ^۴ است؛ این ضایعه یک راش قرمز رنگ برجسته است که عموماً در پشت پنجه پا، مچ پا، یا بخش پایینی ساق پا، به تنهایی یا همراه با درد شکم، پلورزی یا آرتریت، ایجاد می‌شود. در بیوپسی، ارتشاح گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها در اطراف رگ‌ها دیده می‌شود. این راش اغلب در افراد هموزیگوت برای M694V دیده می‌شود و در ایالات متحده نسبتاً نادر است.

میالژی ناشی از ورزش (غیرتبدار) در FMF شایع است، و درصد کمی از بیماران دچار میالژی طولانی‌مدت تبدار می‌شوند که می‌تواند هفته‌ها طول بکشد. بیماری علامت‌دار پریکارد نادر است، هرچند برخی از بیماران افوزیون‌های کوچک پریکاردی دارند که به‌طور اتفاقی در اکوکاردیوگرافی کشف می‌شوند. التهاب حاد یکطرفه اسکروتوم ممکن است در پسران نابالغ ایجاد شود. مننژیت آسپتیک در FMF گزارش شده است، اما ارتباط سببی آن مورد اختلاف نظر است. واسکولیت‌ها، مانند پورپورای هנוخ - شوئن لاین و پلی‌آرتریت ندوزا (فصل ۳۸۵)، می‌توانند با فراوانی بیشتری در FMF دیده شوند. اخیراً مشخص شده است که جهش M694V در FMF یک عامل خطر ساز برای ابتلا به سندرم بهجت است.

یافته‌های آزمایشگاهی حملات FMF نشانگر التهاب حاد هستند و عبارت‌اند از: افزایش سرعت رسوب اریتروسیت (ESR)، لکوسیتوز، ترومبوسیتوز (در کودکان)، و افزایش پروتئین واکنشی C (CRP)، فیبرینوژن، هاپتوگلوبین، و ایمونوگلوبولین‌های سرم. هماتوری و آلبومینوری گذرا نیز ممکن است دیده شوند.

آمیلوئیدوز

پیش از ابداع پروفیلاکسی با کلشی‌سین، آمیلوئیدوز سیستمیک یک عارضه شایع FMF بود. این عارضه ناشی از رسوب یک جزء آمیلوئید سرمی A (یک واکنش‌گر مرحله حاد^۵) در کلیه‌ها، غدد فوق‌کلیوی، روده، طحال، ریه، و بیضه‌ها است (فصل ۱۳۷). آمیلوئیدوز باید در بیمارانی که در فاصله حملات پروتئینوری دارند، مورد ظن باشد؛ اغلب برای اثبات تشخیص از بیوپسی کلیه یا رکتوم استفاده می‌شود. عوامل خطر ساز عبارت‌اند از ژنوتیپ هموزیگوت M694V، سابقه خانوادگی مثبت (مستقل از وضعیت جهش در FMF)، ژنوتیپ SAA-1، جنسیت مذکر، عدم رعایت درمان با کلشی‌سین، و بزرگ‌شدن در خاور میانه.

1- rebound tenderness

2- effusion

3- thoracentesis

4. erysipelas-like erythema

5- acute-phase reactant

تشخیص افتراقی می‌تواند گسترده باشد، هرچند گرفتاری یک اندام خاص محدوده تشخیصی را باریکتر می‌کند. پس از چندین حمله، تشخیص افتراقی می‌تواند شامل موارد زیر باشد: سایر سندرم‌های تب راجعه‌ارثی (جدول ۱-۳۹۲)؛ سندرم تب دوره‌ای همراه با زخم‌های آفتی، فارنژیت، و آدنویاتی گردنی (PFAPA)؛ آرتریت روماتوئید جوانان با شروع سیستمیک یا بیماری Still بزرگسالان؛ پورفیری؛ آنژیوادم ارثی؛ بیماری التهابی روده؛ و، در زنان، اختلالات ژینکولوژیک.

درمان تب مدیرانهای خانوادگی

درمان انتخابی FMF کلشی‌سین خوراکی روزانه است، که فراوانی و شدت حملات را کاهش می‌دهد و مانع از بروز آمیلوئیدوز در بیمارانی می‌شود که درمان را رعایت می‌کنند. دوزهای متناوب در شروع حملات به اندازه پروفیلاکسی روزانه مؤثر نیستند، و ارزش آنها در پیشگیری از آمیلوئیدوز اثبات نشده است. دوز معمول بزرگسالان ۱/۲-۱/۸mg روز است، که در دوسوم بیماران باعث کاهش چشمگیر نشانه‌ها و در بیش از ۹۰٪ موارد باعث درجاتی از بهبود می‌شود. کودکان ممکن است به دوز کمتری نیاز داشته باشند (که البته می‌تواند متناسب با وزن بدن آنها نباشد).

عوارض جانبی شایع کلشی‌سین شامل نفخ، کرامپ‌های شکمی، عدم تحمل لاکتوز، و اسهال هستند. برای به حداقل رساندن این عوارض، می‌توان از اقدامات زیر استفاده کرد: شروع درمان با دوز پایین دارو و افزایش تدریجی آن در صورت تحمل بیمار، منقسم‌کردن دوز دارو، استفاده از سایمتیکون برای نفخ، و خودداری از مصرف محصولات لبنی. کلشی‌سین اگر توسط هر یک از والدین در زمان لقاح مصرف شود، می‌تواند خطر تریزومی ۲۱ (سندرم داون) را اندکی بالا ببرد. در بیماران سالمندی که نارسایی کلیه دارند، کلشی‌سین می‌تواند باعث ایجاد یک میونوروپاتی شود که مشخصه آن ضعف عضلات پروگزیمال و بالا رفتن کراتین‌کیناز است. سیکلوسپورین، از طریق تأثیر بر دستگاه

در موارد معمول، پزشک با تجربه در زمینه FMF اغلب می‌تواند صرفاً براساس تابلوی بالینی به تشخیص برسد. مجموعه ملاک‌های بالینی FMF در مناطقی از جهان که در آنجا احتمال وجود FMF پیش از انجام آزمون‌های مربوطه بالا است، از حساسیت و ویژگی^۱ زیادی برخوردار بوده‌اند. آزمون ژنتیکی می‌تواند مکمل سودمندی در موارد مبهم (دوپلهو) یا برای پزشکانی باشد که فاقد تجربه کافی در زمینه FMF هستند. اکثر جهش‌های مرتبط با بیماری شدیدتر FMF روی اگزون شماره ۱۰ ژن قرار دارند، در حالی که گروه کوچکتری از واریان‌های خفیف‌تر در اگزون ۲ واقع شده‌اند. فهرست به‌روزشده‌ای از جهش‌ها در FMF و سایر تب‌های راجعه‌ارثی را می‌توان در پایگاه اینترنتی <http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers> یافت.

آزمون ژنتیکی امکان آن را فراهم کرده است که طیف بالینی و گستردگی جغرافیایی FMF وسیع‌تر شود^۲، و ممکن است از نظر پیش‌آگهی ارزش داشته باشد. اکثر مطالعات نشان می‌دهند که افراد هموزیگوت M694V در سن پایین‌تری دچار بیماری می‌شوند و در آنها شیوع آرتریت، راش، و آمیلوئیدوز بالاتر است. در مقابل، واریان E148Q در اقوام خاصی بسیار شایع است و بیشتر احتمال دارد که بر میزان کلی التهاب اثر بگذارد تا این‌که موجب FMF بالینی شود. E148Q گاه در موقعیت سیسی^۳ همراه با جهش‌های اگزون ۱۰ یافت می‌شود، و این امر تفسیر نتیجه آزمون ژنتیکی را دشوار می‌سازد. فقط حدود ۷۰٪ از بیمارانی که FMF با ویژگی‌های معمول بالینی دارند، دو جهش قابل‌شناسایی در موقعیت ترانس^۴ دارند؛ ناتوانی در شناسایی یک جهش دوم حتی پس از آنالیز گسترده مولکولی دلالت بر آن دارد که ممکن است یک جهش FMF برای ایجاد بیماری تحت برخی از شرایط کفایت کند. در این موارد، قضاوت بالینی بسیار مهم است، و گاهی یک دوره درمان آزمایشی با کلشی‌سین ممکن است به تأیید تشخیص کمک کند. آزمون ژنتیکی در افراد غیرمبتلا معمولاً توصیه نمی‌شود، زیرا احتمال عدم نفوذ ژن وجود دارد و مثبت شدن آزمون ممکن است اثر بالقوه‌ای در ایجاد عدم اطمینان به آینده داشته باشد.

اگر بیمار در حمله اول بیماری خود مراجعه کرده است،

1- specificity

۲- یعنی آزمون ژنتیکی موجب شده است بیماری‌هایی با تظاهرات بالینی متنوع و در مناطق گوناگون جهان، [در نهایت] FMF تشخیص داده شوند - مترجم.

3- cis

4- trans

انتقالی MDR-1، دفع کبدی کلشی‌سین را مهار می‌کند؛ این امر گاه موجب مسمومیت با کلشی‌سین در بیمارانی می‌شود که به دلیل آمیلوئیدوز تحت پیوند کلیه قرار گرفته‌اند. کلشی‌سین درون‌وریدی عموماً نباید در بیمارانی که از پیش در حال دریافت کلشی‌سین خوراکی هستند تجویز شود، زیرا در این حالت مسمومیت شدید و گاه مرگبار می‌تواند روی دهد.

در بیمارانی مبتلا به FMF که به کلشی‌سین پاسخ نمی‌دهند یا قادر به تحمل دوزهای درمانی آن نیستند، به نظر می‌رسد که مهارگرهای قابل‌تزریق IL-1 در پیش‌گیری از حملات حاد مؤثر باشند. در یک مطالعه محدود راندومیزه کنترل‌شده با دارونما، تجویز هفتگی ریلوناپیت^۱ (یک پروتئین جوش‌خورده^۲ نوترکیب گیرنده IL-1) به صورت زیرپوستی فراوانی حملات را به‌شدت کاهش داد. همچنین، تجربهٔ روایی قابل‌توجهی دربارهٔ تجویز روزانهٔ آناکینرا (یک آنتاگونیست نوترکیب گیرنده IL-1) به صورت زیرپوستی در پیش‌گیری از حملات حاد FMF و، در برخی از موارد، کاهش میزان رسوبات استقرار یافتهٔ آمیلوئید وجود دارد. کاناکینوماب (یک آنتی‌بادی تک‌دودمانی ضد IL-1 β) و مهارگرهای فاکتور نکروز تومور (TNF) نیز ممکن است نقشی در درمان بیمارانی داشته باشند که به کلشی‌سین پاسخ نمی‌دهند یا قادر به تحمل آن نیستند. پیوند مغز استخوان برای موارد سرکش و مقاوم به درمان FMF پیشنهاد شده است، اما نسبت سود به زیان آن هم‌اکنون غیرقابل‌پذیرش محسوب می‌شود.

سایر تب‌های راجعهٔ ارثی

در عرض ۵ سال پس از کشف ژن FMF، سه ژن دیگر نیز شناخته شدند که موجب سندرم دیگر تب راجعهٔ ارثی می‌شوند؛ این کشف موجب بازنگری در سرمشق تشخیص و درمان این اختلالات شد.

سندرم دوره‌ای مرتبط با گیرندهٔ TNF (TRAPS)

TRAPS^۳ در اثر جهش‌های ارثی غالب در جایگاه‌های خارج‌سلولی گیرندهٔ ۵۵ کیلو دالتونی TNF (TNFR1 و p55) ایجاد می‌شود. هرچند TRAPS نخست در یک خانواده

بزرگ ایرلندی شرح داده شد (و به همین خاطر به نام تب خانوادگی هیرنیان^۴ خوانده می‌شد)، اما این بیماری یک توزیع نژادی گسترده دارد. حملات TRAPS اغلب از دوران کودکی آغاز می‌شوند. دورهٔ حملات از ۱-۲ روز تا چندین هفته طول می‌کشد، و در موارد شدید نشانه‌ها ممکن است تقریباً دائمی باشند. علاوه بر حملات صفاقی، جنبی، و سینوویال (مشابه FMF)، بیمارانی مبتلا به TRAPS اغلب دچار التهاب چشمی (عمدتاً به‌صورت کونژنکتیویت و/یا ادم دور کاسه چشمی) هستند، و یک میالژی مهاجر بارز و مشخص همراه با اریتم دردناک روی آن ممکن است وجود داشته باشد. بیمارانی مبتلا به TRAPS عموماً به گلوکوکورتیکوئیدها بهتر از پروفیلاکسی با کلشی‌سین پاسخ می‌دهند. در صورت عدم درمان، حدود ۱۵٪ بیمارانی دچار آمیلوئیدوز می‌شوند. تشخیص TRAPS براساس شناسایی جهش‌های TNFR1 در حضور نشانه‌های شاخص بیماری قرار دارد. دو واریان ویژه (P46L و P92Q) در برخی از اقوام خاص شایع هستند و ممکن است بیشتر به‌صورت پلی‌مورفیسم‌های عملکردی عمل کنند تا جهش‌های مسبب بیماری. در مقابل، جهش‌های بیماری‌زای TNFR1 (شامل تعدادی جابجایی در پسمانه‌های^۵ به‌شدت حفاظت‌شدهٔ سیستئین) با بدپیچ‌خوردگی، تجمع و احتباس TNFR1 درون‌سلولی و به دنبال آن فعال‌شدگی کیناز مستقل از لیگاند، تولید گونه‌های واکنش‌ده اکسیژن در میتوکندری، و رهایی سیتوکین‌های التهاب‌زا همراه‌اند. داروی «آتانرپت»، که یک مهارگر TNF است، حملات TRAPS را برطرف می‌کند، ولی تجربهٔ درازمدت با این دارو مطلوب نبوده است. شاید به دلیل وجود ناهنجاری‌های روند پیام‌رسانی مستقل از لیگاند در TRAPS، مهار IL-1 در درصد بالایی از بیمارانی که این دارو را مصرف کرده‌اند مفید بوده است. آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد TNF نباید مورد استفاده قرار گیرند، زیرا ممکن است حملات TRAPS را تشدید کنند.

1- rilonacept

2- fusion protein

3- TNF receptor-associated periodic syndrome

4- familial Hibernian fever

5- residue: در بیوشیمی: قسمتی از یک مولکول که در مولکول دیگری ادغام شده است (مانند یک پسمانهٔ آمینواسیدی در یک پلی‌پپتید)

معمولاً توسط سرما ایجاد نمی‌شود. بیماران مبتلا به MWS همچنین دچار تب، درد شکمی، درد اندام‌ها (دست و پا)، آرتريت، کونژنکتیویت، و به مرور زمان کم‌شنوایی حسی-عصبی می‌شوند. NOMID شدیدترین نوع این سه اختلال است و با مننژیت آسپتیک مزمن، یک آرتروپاتی مشخص، و راش همراه است. کرایوپیرین، همانند پروتئین FMF (پیرین)، یک جایگاه N-ترمینال PYRIN دارد و، از طریق تشکیل یک کمپلکس ماکرومولکولی به نام انفلامازوم^۱، تولید IL-1 β را تنظیم می‌کند. لکوسیت‌های خون محیطی بیماران مبتلا به MWS، FCAS و NOMID، در مقایسه با افراد شاهد سالم، پس از تحریک در لوله آزمایش میزان بیشتری IL-1 β آزاد می‌کنند. ماکروفاژهای موش‌های مبتلا به کمبود کرایوپیرین در واکنش به برخی از باکتری‌های گرم-مثبت خاص، rRNA باکتریایی، و بلورهای اورات منوسدیم، IL-1 β کمتری تولید می‌کنند. بیماران مبتلا به هر سه کرایوپیرینوپاتی به تزریقات مهارگرهای IL-1 پاسخ قابل توجهی نشان می‌دهند. حدود یک‌سوم بیماران واجد نظاهرات بالینی NOMID فاقد جهش‌های ردهٔ زایا^۲ در NLRP3 هستند، ولی از نظر جهش‌های پیکره‌ای (سوماتیک) NLRP3 موزائیک هستند. این بیماران نیز پاسخ قابل توجهی به مهار IL-1 نشان می‌دهند. موزائیک پیکره‌ای در NLRP3 در سندرم شنیترلز^۳ نیز یافت شده است. این سندرم در دوران میانسالی با تب راجعه، راش کپیری، افزایش واکنش‌گرهای مرحلهٔ حاد، گاموپاتی IgM تک‌دودمانی، و ناهنجاری روند قالب‌گیری مجدد استخوان^۴ بروز می‌کند. مهار IL-1 درمان انتخابی این سندرم است.

سایر بیماری‌های خود التهابی ارثی

شماری از سایر بیماری‌های خود التهابی مندلی وجود دارند که در آنها تب‌های راجعه یک علامت بالینی بارز و برجسته

هیپرایمونوگلوبولینمی D همراه با سندرم تب دوره‌ای (HIDS)

HIDS یک سندرم تب راجعهٔ ارثی مغلوب است که عمدتاً در افراد نژاد اروپای شمالی دیده می‌شود. این سندرم در اثر جهش در ژن موالونات کیناز (MVK) ایجاد می‌شود؛ آنزیمی که توسط این ژن کُد می‌شود، در ساخت کلاسترول و ایزوپرنوئیدهای غیراسترولی نقش دارد. حملات بیماری معمولاً از دورهٔ شیرخوارگی آغاز می‌شوند، و ۵-۳ روز طول می‌کشند. ویژگی‌های مشخص و بارز بالینی شامل لنف‌آدنوپاتی دردناک گردنی، یک راش ماکولی-پاپولی منتشر که گاه در کف دست و پا پدید می‌آید، و زخم‌های آفتی هستند؛ پلورزی، همانند آمیلوئیدوز، نادر است. هرچند این بیماری نخست براساس افزایش پایدار IgD سرم تعریف شد، اما فعالیت بیماری ارتباطی با سطح IgD ندارد، و در برخی از بیماران مبتلا به FMF و TRAPS نیز افزایش مختصری در میزان IgD سرم یافت می‌شود. به علاوه، در برخی از بیماران واجد جهش‌های MVK و تب راجعه، سطح IgD طبیعی است. به همین دلایل، برخی پیشنهاد کرده‌اند که نام این بیماری به کمبود موالونات کیناز (MKD)^۵ تغییر یابد. کلیهٔ بیماران واجد جهش در خلال حملات تب‌دارشان میزان بسیار بالایی موالونات در ادرار دارند، اگرچه تظاهرات التهابی احتمالاً ناشی از کمبود ایزوپرنوئیدها هستند و نه افزایش موالونات. هم‌اکنون هیچ درمان مسلمی برای HIDS/MKD وجود ندارد، اگرچه مهار متناوب یا مداوم IL-1 و مهارگرهای TNF در گروه‌های کوچکی [از بیماران] مؤثر بوده‌اند.

کرایوپیرینوپاتی‌ها، یا سندرم‌های دوره‌ای مرتبط با کرایوپیرین (CAPS)

این بیماری‌ها شامل سه سندرم تبار ارثی هستند: سندرم خود التهابی خانوادگی ناشی از سرما (FCAS)^۶، سندرم موکل-ولز^۷ (MWS)، و بیماری التهابی چندسیستمی با شروع در دوران نوزادی (NOMID)^۸. همگی این بیماری‌ها ناشی از جهش در NLRP3، که قبلاً CIAS1 نامیده می‌شد (یعنی ژن کدکنندهٔ کرایوپیرین [یا NLRP3]) هستند و معرّف یک طیف بالینی از بیماری می‌باشند. بیماران مبتلا به FCAS دچار تب و لرز، سردرد، درد مفاصل، کونژنکتیویت، و یک راش کهیرمانند در پاسخ به مواجهه با سرمای فراگیر می‌شوند. در MWS یک راش کپیری دیده می‌شود، اما

1- hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome

2- mevalonate kinase deficiency

3- cryopyrin-associated periodic syndromes

4- familial cold autoinflammatory syndrome

5- Muckle-Wells syndrome

6- neonatal-onset multisystem inflammatory disease

7- inflammasome

8- germline mutations

9- Schnitzler's syndrome

10- bone remodeling

بلاو با درمانیت گرانولوماتو، یووئیت، و آرتریت مشخص می‌شود؛ واریان‌های مشخص و مجزایی از *CARD15* زمینه را برای ابتلا به بیماری کرون مستعد می‌کنند. جهش‌هایی مغلوب در یک یا چند جزء پروتئازوم موجب پیام‌رسانی (سیگنال‌دهی) بیش از حد آنترفرون و سندرم درمانتوز نوتروفیلی آتیبیک مزمن همراه با لیپودستروپی و افزایش دما (CANDLE)^۴ می‌شوند؛ این بیماری شکل شدیدی از پانیکولیت فراگیر است. جهش‌های اولیه کارکردزا در *TMEM173*، که محرک ژن‌های آنترفرون (STING)^۵ را کُد می‌کند، موجب واسکولوپاتی شدید و فیبروز ریوی می‌شوند. جهش‌های مغلوب کارکردگیر در *CERCR1*، که آدنوزین دآمیناز ۲ (ADA2) را کُد می‌کند، موجب یک واسکولوپاتی می‌شوند که می‌تواند به صورت راش کبودی‌مانند^۶، سکه‌های مغزی لاکونار با شروع زودرس، یا پلی‌آرتریت ندوزا بروز کند.

سراجم، این نکته باید مورد توجه قرار گیرد که شماری از اختلالات شایع با ژنتیک پیچیده هم‌اکنون گاه خودالتهابی محسوب می‌شوند، زیرا شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که اجزای دستگاه ایمنی ذاتی (مانند انفلامازوم) ممکن است نقشی در بیماری‌زایی آنها ایفا کنند. دو نمونه بارز عبارت‌اند از نقرس و اترواسکلروز، بررسی‌های بالینی گسترده بر روی مهارگرهای IL-1 در هر دو اختلال آغاز شده‌اند.

نیستند ولی ناهنجاری‌های روند ایمنی ذاتی را در بر می‌گیرند. سندرم آرتریت چرکزا^۱ همراه با پیودرما گانگرنوزوم و آکنه (PAPA) اختلالی با توارث غالب است که با دوره‌های منوآرتریت استریل چرکزا مشخص می‌شود که اغلب بر اثر ضربه، پیودرما گانگرنوزوم شدید، و آکنه کیستیک شدید ایجاد و معمولاً در دوره بلوغ آغاز می‌شوند. این اختلال ناشی از جهش در *PSTPIP1* (که یک پروتئین اتصال‌یابنده به پیرین را کُد می‌کند) است، و تظاهرات آرتریتی آن اغلب به مهار IL-1 پاسخ می‌دهند. بیماران مبتلا به کمبود آنتاگونیست گیرنده IL-1 (DIRA)^۲ با توارث مغلوب، با یک راش پوستولی فراگیر و استئومیلیت چندکانونی استریل رجوع می‌کنند، و پاسخ قابل‌ملاحظه‌ای به آناکیرا (شکل نو ترکیب پروتئین مقفوده) نشان می‌دهند. IL-36 عضو دیگری از خانواده IL-1 از سیتوکین‌ها است که توسط یک آنتاگونیست درونزاد گیرنده تنظیم می‌شود. کمبود آنتاگونیست گیرنده IL-36 (DITRA) با توارث مغلوب، با دوره‌های پسوریازیس پوستولی فراگیر و التهاب سیستمیک شدید بروز می‌کند.

در حالی که DIRA، PAPA، و DITRA همگی جهش‌هایی در مولکول‌های مرتبط با IL-1 را در بر می‌گیرند، سایر بیماری‌های خودالتهابی ناشی از جهش‌هایی در سایر اجزای ایمنی ذاتی هستند. سندرم بلاو^۳ ناشی از جهش در *CARD15* (که *NOD2* نیز نامیده می‌شود) است؛ این ماده روند فعال‌شدگی فاکتور هسته‌ای κB را تنظیم می‌کند. سندرم

1- pyogenic a.

2- Deficiency of the IL-1 Receptor Antagonist

3- Blau's syndrome

4- Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature

5- stimulator of interferon genes

6- livedoid rash

بخش سوم

بیماری‌های مفاصل و بافت‌های مجاور



ارزیابی بیماران دارای شکایات عضلانی - استخوانی

جدول ۱-۳۹۳

اهداف

تشخیص دقیق

تدارک به موقع درمان

خودداری از انجام آزمون‌های تشخیصی غیرضروری
شناسایی اختلالات "پرچم قرمز" حاد/کانونی / تک مفصلی

رویکرد

تعیین مدت زمان (حاد در برابر مزمن)

تعیین ماهیت روند بانولوژیک (التهابی در برابر غیرالتهابی)

تعیین شدت درگیری (تک مفصلی، چند مفصلی، کانونی، گسترده)

تعیین محل آناتومیک شکایت (مفصلی در برابر غیرمفصلی)

در نظر داشتن شایع ترین اختلالات در وهله نخست

فرمول بندی یک تشخیص افتراقی

رویکرد به اختلالات

۳۹۳

مفصلی و

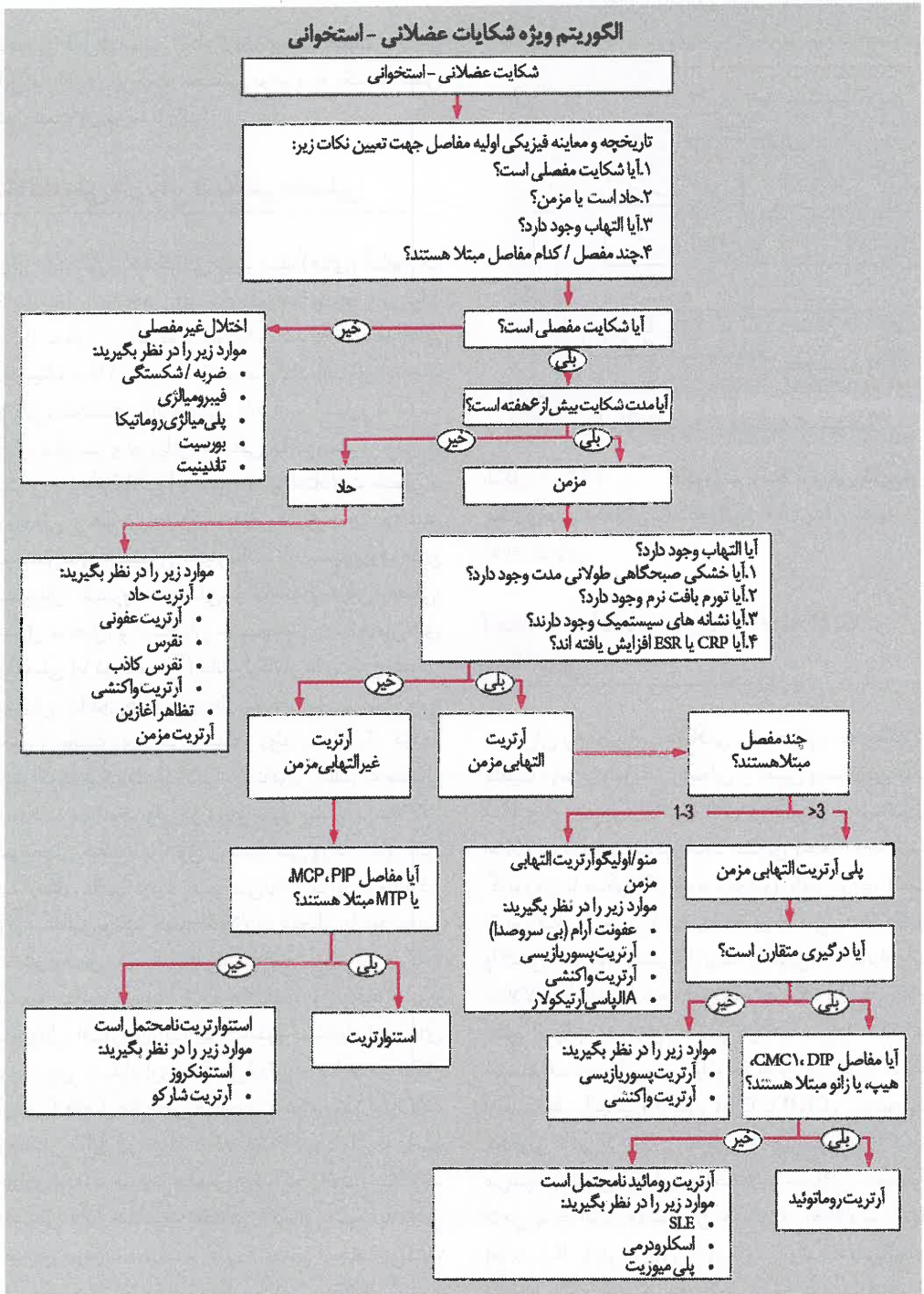
عضلانی - استخوانی

John J. Cush

با وجود ارتباطات شناخته شده میان برخی از اختلالات خاص و آزمون‌های آزمایشگاهی، در اکثر افراد با شکایات عضلانی - استخوانی می‌توان با یک تاریخچه کامل و یک معاینه جامع فیزیکی و عضلانی - استخوانی به تشخیص دست یافت. برخورد اولیه [با بیمار] باید تعیین کند که آیا شکایت عضلانی - استخوانی نشانگر اختلالی با "پرچم قرمز" (آرتریت سپتیک، نقرس، یا شکستگی) است یا خیر. ارزیابی باید آن قدر ادامه یابد تا مشخص گردد که آیا شکایت مربوطه (۱) منشأ مفصلی دارد یا غیرمفصلی، (۲) ماهیت التهابی دارد یا غیرالتهابی، (۳) از نظر مدت زمان حاد است یا مزمن، و (۴) از نظر توزیع لوکالیزه (تک مفصلی) است یا گسترده (چند مفصلی).

با چنین رویکردی و درک روندهای پاتوفیزیولوژیک، نوع شکایت یا تظاهر عضلانی - استخوانی می‌تواند مشخص شود (برای نمونه، متوآرتریت التهابی حاد یا یک درد گسترده غیرمفصلی غیرالتهابی مزمن) تا احتمالات تشخیصی کاهش یابند. در بیشتر افراد می‌توان به یک تشخیص دست یافت. اما، برخی از بیماران فوراً در یک طبقه تشخیصی معین قرار نخواهند گرفت. بسیاری از اختلالات عضلانی - استخوانی در ابتدا شبیه یکدیگر هستند، و در برخی از موارد چند هفته تا چند ماه (ولی نه چند سال) طول می‌کشد تا یک ماهیت

شکایات عضلانی - استخوانی مسئول بیش از ۳۱۵ میلیون ویزیت سرپایی در هر سال و بیش از ۲۰٪ کل ویزیت‌های سرپایی در ایالات متحده هستند. براساس برآوردهای «مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری»، ۲۲/۷٪ (۵۲/۵ میلیون نفر) از جمعیت ایالات متحده به آرتریتی مبتلا هستند که توسط پزشک تشخیص داده شده است و ۲۲ میلیون نفر از آنان محدودیت قابل توجهی در عملکردشان دارند. در حالی که بسیاری از این بیماران مبتلا به اختلالات خودمحدودشونده‌ای هستند که نیاز به حداقل ارزیابی‌ها و درمان‌های صرفاً علامتی و اطمینان بخشی به بیمار دارند، برخی از تظاهرات خاص عضلانی - استخوانی یا تداوم آنها ممکن است معرّف اختلال جدی تری باشند که جهت رسیدن به تشخیص مستلزم ارزیابی بیشتر یا انجام آزمون‌های آزمایشگاهی است. هدف ارزیابی عضلانی - استخوانی به فرمول درآوردن یک تشخیص افتراقی است که منجر به تشخیص دقیق و درمان به موقع و در همان حال خودداری از انجام آزمون‌های تشخیصی اضافی و درمان‌های غیرضروری می‌گردد (جدول ۱-۳۹۳). اختلالات فوریت دار مختلفی وجود دارند که باید به سرعت تشخیص داده شوند تا از عوارض شدیدی که موجب ازکارافتادگی یا مرگ و میر می‌شوند، پیشگیری گردد. این تشخیص‌های دارای «پرچم قرمز» عبارت‌اند از آرتریت سپتیک، آرتریت حاد ناشی از بلور^۱ (برای نمونه، نقرس)، و شکستگی. در صورت وجود یک شروع حاد و ناگهانی برای بیماری و درد عضلانی - استخوانی تک مفصلی یا کانونی، می‌توان به هر یک از این اختلالات مشکوک شد (به ادامه بحث رجوع شود).

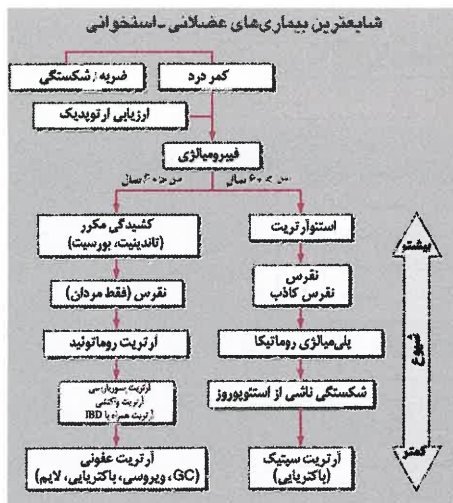


شکل ۱-۳۹۳ الگوریتم ویژه تشخیص شکایات عضلانی - استخوانی. یک رویکرد برای فرمول بندی تشخیص های افتراقی (با حروف ایتالیک نشان داده شده است). (ESR = سرعت رسوب اریتروسیت؛ CRP = پروتئین واکنشی C؛ DIP = مفصل بین بندی دیستال؛ CMC = مفصل کارپومتاکارپال؛ PIP = مفصل بین بندی پروگزیمال؛ MCP = مفصل متاکارپوفالانژیال؛ MTP = مفصل متاتارسوفالانژیال؛ PMR = پلی میالژی روماتیکا؛ SLE = لوپوس اریتماطوی سیستمیک؛ JIA = آرتریت نهانزد جوانان).

تشخیصی قابل شناسایی ایجاد گردد. این ملاحظات بایستی تمایل ما را برای این که در نخستین برخورد به یک تشخیص قطعی دست باییم، تعدیل کنند.

منشأ مفصلی در برابر منشأ غیر مفصلی

ارزیابی عضلانی - استخوانی باید منشأ(های) آناتومیک شکایت بیمار را مشخص کند. برای نمونه، درد مچ پا می‌تواند ناشی از بسیاری از شرایط پاتولوژیک باشد که ساختمان‌های آناتومیک جداگانه‌ای را درگیر می‌کنند (شامل آتریت گنوکوکی، شکستگی کالکانئوس، تاندینیت آشیل، فاسییت پلانتار، سلولیت، و نوروپاتی محیطی یا نوروپاتی ناشی از گیرکردن و به‌دام‌افتادی [عصب]). تمایز اختلالات مفصلی و غیرمفصلی از هم نیازمند یک بررسی دقیق و جامع است. ساختمان‌های مفصلی عبارت‌اند از سینوویوم، مایع سینوویال، غضروف مفصلی، لیگامانهای درون مفصلی، کپسول مفصل، و استخوان جنب مفصلی. ساختمان‌های غیرمفصلی (یا دورمفصلی^۱) مانند لیگامان‌های خارج مفصلی، پشתיبان، تاندون‌ها، بورس‌ها، عضله، فاسیاء استخوان، عصب، و پوست رویی می‌توانند در روند پاتولوژیک درگیر باشند. اگرچه شکایات عضلانی - استخوانی اغلب به مفاصل نسبت داده می‌شوند، ولی در موارد بسیار بیشتری اختلالات غیرمفصلی شکایات فوق را پدید می‌آورند. تمایز این خاستگاه‌های بالقوه درد از هم، می‌تواند برای معاینه‌گر غیرماهر چالش برانگیز باشد. اختلالات مفصلی با درد عمقی یا منتشر مفصل، درد یا محدودیت دامنه حرکت در حرکات اکتیو و پاسیو مفصل، و تورم (ناشی از پرولیفراسیون سینوویال، افوزیون، یا بزرگ‌شدن استخوان)، صدای ترق‌وتروق^۲، ناپایداری، «قفل‌شدگی»، یا تغییر شکل (دفرمیتی) مفصل مشخص می‌شوند. برعکس، در اختلالات غیرمفصلی تمایل بر آن است که دامنه اکتیو - ولی نه پاسیو (یا یاری‌شده) - حرکت مفصل دردناک باشد. اختلالات دورمفصلی غالباً حساسیت نقطه‌ای یا کانونی نسبت به لمس در مناطق نزدیک ساختمان‌های مفصلی ایجاد می‌کنند، توسط یک حرکت یا وضعیت بدنی خاص پدید می‌آیند، و دارای یافته‌های فیزیکی به دور از کپسول مفصل هستند. افزون بر این، در اختلالات غیرمفصلی به ندرت تورم، کپیتوس، ناپایداری، یا تغییر شکل خود مفصل دیده می‌شود.



شکل ۲-۳۹۳ الگوریتم ویژه بررسی شایع ترین بیماری‌های عضلانی - استخوانی. IBD= بیماری التهابی روده؛ GC= گنوکوک.

اختلالات التهابی در برابر اختلالات غیرالتهابی

در جریان روند ارزیابی عضلانی - استخوانی، معاینه‌گر باید ماهیت روند پاتولوژیک زمینه‌ای را تعیین و مشخص کند آیا یافته‌های موجود ماهیت التهابی دارند یا غیرالتهابی. اختلالات التهابی ممکن است عفونی (عفونت با نیسریا گونوره‌ئی یا میکوباکتریوم توبرکولوز)، ناشی از بلور (نقرس، نقرس کاذب)، مربوط به روندهای ایمنی (SLE، RA)، واکنسی (تب روماتیسمی، آرتریت واکنسی)، یا نهانزاد باشند. اختلالات التهابی با توجه به حضور هر یک از چهار علامت اصلی التهاب (قرمزی، گرمی، درد، یا تورم)، نشانه‌های سیستمیک (خستگی، تب، راش، کاهش وزن)، یا شواهد آزمایشگاهی التهاب (افزایش ESR یا CRP، ترومبوسیتوز، کم‌خونی ناشی از بیماری مزمن، یا هیپوآلبومینمی) شناخته می‌شوند. خشکی مفصلی در اختلالات عضلانی - استخوانی مزمن شایع است. مدت زمان خشکی در اختلالات التهابی (مانند RA یا پلی‌میلژی روماتیکا) می‌تواند طولانی (چندین ساعت) باشد، و خشکی می‌تواند با فعالیت بهبود یابد. برعکس، خشکی متناوب (که پدیدهٔ ژل^۳ نیز نامیده می‌شود)

1- periarticular

2- crepitation

3- gel phenomenon

RA، اسپوندیلوآرتریت و، به ندرت، آرتریت عفونی مبتلا می‌شوند. افراد با سن بیش از ۶۰ سال غالباً به OA، آرتریت ناشی از بلور (نقرس و نفرس کاذب)، پلی‌میالژی روماتیک، شکستگی ناشی از پوکی استخوان و، به ندرت، آرتریت سپتیک مبتلا می‌شوند. میزان شیوع این اختلالات ۱۰-۱۰۰ برابر سایر اختلالات خودایمن وخیم، مانند SLE، اسکروودرمی، پلی‌میوزیت، و واسکولیت است.

تاریخچه بالینی

ویژگی‌های تاریخچه‌ای اضافی می‌توانند سرنخ‌های مهمی را در جهت تشخیص فراهم سازند. ویژگی‌های پرونده بیمار، زمان‌بندی (طول مدت) شکایت بیمار، شدت درگیری مفصل، و عوامل مستعدکننده می‌توانند اطلاعات مهمی را در اختیار بگذارند. در گروه‌های سنی مختلف، تشخیص‌های معینی شایع‌تر هستند. SLE و آرتریت واکنشی بیشتر در افراد جوان دیده می‌شوند، در صورتی که فیبرومیالژی و RA در میان‌سالی شایع‌ترند، و استوآرتریت و پلی‌میالژی روماتیک در بین افراد مسن شایع‌تر هستند. هنگامی که جنس و نژاد در نظر گرفته می‌شوند نیز، دسته‌بندی تشخیصی^۴ نمایان است. نفرس، اسپوندیلوآرتریت‌ها، و اسپوندیلیت آنکیلوزان در مردان شایع‌ترند، در حالی که RA، فیبرومیالژی، و لوپوس در زنان شایع‌ترند. تمایلات نژادی نیز می‌توانند دیده شوند. بنابراین، پلی‌میالژی روماتیک، آرتریت سلول غول‌آسا، و گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (GPA)، که قبلاً گرانولوماتوز وگتر نامیده می‌شد) غالباً سفیدپوستان را مبتلا می‌کنند، در حالی که سارکوئیدوز و SLE بیشتر آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار را مبتلا می‌کنند. تجمع خانوادگی در اسپوندیلیت آنکیلوزان، نفرس، و گره‌های هبردن OA بیش از بقیه اختلالات دیده می‌شود.

زمان‌بندی شکایت بیمار (که آن را می‌توان به زمان شروع، سیر تکامل تدریجی، و طول مدت تقسیم کرد)، یک جنبه تشخیصی بااهمیت است. شروع اختلالاتی مانند آرتریت سپتیک یا نفرس ناگهانی و شدید است، در حالی که OA، RA و فیبرومیالژی ممکن است با سروصدای کمتری

مشخصه اختلالات غیرالتهابی (مانند استوآرتریت [OA]) است، مدت آن کوتاه‌تر (کمتر از ۶۰ دقیقه) است، و به وسیله فعالیت تشدید می‌شود. خستگی می‌تواند همراه التهاب یافت شود (همان‌گونه که در RA و پلی‌میالژی روماتیک دیده می‌شود)، اما هم‌چنین می‌تواند عارضه فیبرومیالژی (یک اختلال غیرالتهابی)، کم‌خونی، نارسایی قلبی، آندوکرونیپاتی، درد مزمن، خواب نامناسب، سوءتغذیه، یا افسردگی باشد. اختلالات غیرالتهابی می‌توانند با ضربه (پارگی حلقه چرخاننده شانه^۱)، استفاده مکرر (بورسیت، تاندینیت)، اضمحلال^۲ یا بازسازی غیرموثر (استوآرتریت)، نفوپلاسم (سینوویت و بلوندولار پیگماته)، یا تقویت و تشدید درد (فیبرومیالژی) مرتبط باشند. این اختلالات اغلب با درد بدون گرمی یا تورم سینوویال، نبود تظاهرات التهابی یا سیستمیک، وجود پدیده زل در روز به جای خشکی صبحگاهی، و یافته‌های آزمایشگاهی طبیعی (برای سن) یا منفی مشخص می‌شوند.

تشخیص ماهیت روند زمینه‌ای و محل شکایت بیمار معاینه‌گر را قادر می‌سازد که نوع تظاهر عضلانی - استخوانی را مشخص کند (برای نمونه، منوآرتریت التهابی حاد، درد گسترده غیرمفصلی غیرالتهابی مزمن)، دامنه تشخیصی را محدود کند، و نیاز به مداخله تشخیصی یا درمانی فوری یا ادامه بررسی (مشاهده) بیمار را مورد ارزیابی قرار دهد. شکل ۱-۳۹۳ معرف یک رویکرد الگوریتمی برای ارزیابی بیماران مبتلا به شکایات عضلانی - استخوانی است. این رویکرد جهت تشخیص بسیاری از اختلالات مفصلی شایع به جای آزمون‌های آزمایشگاهی بر ویژگی‌های بالینی و تاریخچه بیماری تکیه دارد.

یک رویکرد ساده‌تر دیگر نخست شایع‌ترین شکایات مشاهده‌شده را مورد بررسی قرار می‌دهد (براساس فراوانی آنها در جوانان نسبت به سالمندان). شایع‌ترین علل شکایات عضلانی - استخوانی در شکل ۲-۳۹۳ نشان داده شده‌اند. از آنجا که ضربه، شکستگی، سندرم‌های استفاده بیش از حد^۳ [از اندام]، و فیبرومیالژی در میان شایع‌ترین علل درد مفصل قرار دارند، در خلال برخورد اولیه با بیمار بایستی مدنظر باشند. اگر این احتمالات رد شوند، سایر اختلالات شایع بایستی برحسب سن بیمار در نظر گرفته شوند. بدین ترتیب، افراد با سن کمتر از ۶۰ سال غالباً به اختلالات ناشی از استفاده مکرر [از اندام] / زور زدن، نفرس (فقط مردان)،

1- rotator cuff

2- degeneration: تخریب

3- overuse syn.

۴- یعنی قرارگیری تشخیص‌های خاص در گروه‌های نژادی و جنسی خاص - مترجم.

5- giant cell arteritis

اختلالات عضلانی - استخوانی ناشی

جدول ۲-۳۹۳

از دارو

آرتراژی

کینیدین، ساینیدین، مسددهای بنا، کینولون‌ها، مصرف مزمن آسیکلوویر، آنترفرون، IL-2، نیکاردیپین، واکسن‌ها، ریفامپین، مهارگرهای HIV پروتاز و آروماناز

میالژی / میوپاتی

گلوکوکورتیکوئیدها، پنی سیل‌ها، هیدروکسی کلروکین، AZT، لوو استاتین، سیم‌واستاتین، آنورواستاتین، پراواستاتین، کلوفیرات، آمیودارون، آنترفرون، IL-2، الکل، کوکائین، پاکلی تاکسل، دوستاکسل، ایماتینیب مسیلات (imatinib mesylate)، کلشی سین، کینولون‌ها، سیکلوسپورین، تاکرولیموس، مهارگرهای پروتاز

پارگی تاندون / تاندینیت

کینولون‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، ایزوترتی‌نوئین (isotretinoin)، استاتین‌ها، تزریقات کلازاناز

نقرس

دیورتیک‌ها، آسپرین، داروهای سیتوتوکسیک، سیکلوسپورین، الکل، moonshine*، تامبول، نوشیدنی‌های ملایم حاوی فروکتوز

لوپوس ناشی از دارو

هیدرالازین، پروکائین آمید، کینیدین، فنی‌توئین، کاربامازین، متیل‌دوبا، ایزونیاژید، کلربرومازین، لیتیم، پنی سیل‌ها، تتراسیکلین‌ها، مهارگرهای TNF، مهارگرهای ACE، تیکلوپیدین

لوپوس تحت‌حاد ناشی از دارو

مهارگرهای بمب‌بروتون، مسددهای کانال کلسیم (دیلتازم)، مهارگرهای ACE، مهارگرهای TNF، تری‌نافین، آنترفرون‌ها (α و β-1a)، پاکلی تاکسل، دوستاکسل، HCTZ

نکروز استخوان

گلوکوکورتیکوئیدها، الکل، برتودهی، بیسفوسفونات‌ها

استئوپنی

گلوکوکورتیکوئیدها، مصرف مزمن هپارین، فنی‌توئین

اسکلرودرمی

کلرید و نیل، بلثوامسین، باریسی‌تینیب، پنتازوسین، حلال‌های آلی، کربن‌دوبا، تری‌نوفان، روغن بذر کلم قمری

واسکولیت

آلوپورینول، امفامین‌ها، کوکائین (اغلب آلوده به لوامیزول)، تیزاید، پنی سیل‌ها، پروبیل تیواوراسیل، montelukast، مهارگرهای TNF، واکسن هپاتیت B، تری‌متوبریم/سولفامتوکسازول، مینوسیکلین، هیدرالازین

* نوعی جاشنی مخصوص غذا و نیز نوعی نوشابه الکلی - مترجم.

اختصارات: ACE: آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، AZT: زی‌دودین،

HCTZ: هیدروکلروتیازید، IL2: آنترولکین ۲، TNF: فاکتور نکروز تومور.

روی دهند. سیر تکاملی شکایات بیمار می‌تواند [در اختلالات مختلف] متفاوت باشد و آن را می‌توان به انواع مزمن (استئوآرتریت)، متناوب (آرتریت ناشی از بلور یا لایم)، مهاجر (تب روماتیسمی، آرتریت گنوکوکی یا ویروسی)، یا با ماهیت اضافه‌شونده (RA، آرتریت پسوریازیس)، طبقه‌بندی کرد. اختلالات عضلانی - استخوانی نوعاً اگر نشانه‌هایشان کمتر از ۶ هفته طول بکشند حاد، و اگر بیشتر از آن طول بکشند مزمن نامیده می‌شوند. آرتروپاتی‌های حاد تمایل بر آن دارند که عفونی، ناشی از بلور، یا واکنشی باشند. اختلالات مزمن شامل آرتریت‌های غیرالتهابی یا ایمونولوژیک (مانند OA و RA) و اختلالات غیرمفصلی (مانند فیبرومیالژی) هستند.

وسعت یا توزیع درگیری مفصل غالباً اطلاعاتی در بر دارد. اختلالات مفصلی بر اساس تعداد مفصل درگیر تحت عنوان تک‌مفصلی^۱ (یک مفصل)، کم‌مفصلی (oligoarticular یا pauciarticular) (دو یا سه مفصل) یا چندمفصلی^۲ (دست‌کم چهار مفصل) طبقه‌بندی می‌شوند. اگرچه آرتریت ناشی از بلور و عفونی اغلب تک - یا کم‌مفصلی هستند، ولی OA و RA اختلالاتی چندمفصلی هستند. اختلالات غیرمفصلی را می‌توان تحت عنوان کانونی^۳ یا گسترده^۴ طبقه‌بندی کرد. شکایات ثانوی به تاندینیت یا سندرم تونل کارپال معمولاً کانونی هستند، در حالی که ضعف و میالژی، ناشی از پلی‌میوزیت یا فیبرومیالژی، به صورت منتشرتر بروز می‌کنند. درگیری مفصل در RA متقارن و چندمفصلی است. در مقابل، اسپوندیلوآرتریت‌ها، نقرس، آرتریت واکنشی، و سارکوئیدوز اغلب نامتقارن و کم‌مفصلی هستند. OA و آرتریت پسوریازیس می‌توانند متقارن یا نامتقارن و کم‌مفصلی یا چندمفصلی باشند. اندام فوقانی غالباً در RA و OA مبتلا می‌شود، در حالی که آرتریت اندام تحتانی مشخصه آرتریت واکنشی و نقرس در زمان آغاز آنها است. درگیری اسکلت محوری بدن در OA و اسپوندیلیت آنکیلوزان شایع ولی در RA نادر است (مهره‌های گردنی یک مورد استثنای قابل توجه هستند).

تاریخچه بالینی هم‌چنین باید رویدادهای مستعدکننده، مانند ضربه (نکروز استخوان، پارگی منیسک)، تجویز دارو (جدول ۲-۳۹۳)، عفونت‌های پیشین یا هم‌زمان (تب روماتیسمی، آرتریت واکنشی، هپاتیت)، یا اختلالاتی را که

1- monarticular

2- polyarticular

3- focal

4- widespread

مثبت پایین برای فاکتور روماتوئید و ANAها می‌تواند نزد تا ۱۵٪ بیماران مسن دیده شود. اگرچه تقریباً تمام اختلالات مفصلی می‌توانند افراد مسن را مبتلا سازند، ولی بیماران مسن به‌ویژه مستعد OA، پوکی استخوان و شکستگی‌های ناشی از آن، نقرس، نقرس کاذب، پلی‌میالژی روماتیک، واسکولیت، و اختلالات ناشی از دارو (جدول ۲-۳۹۳) هستند. شیوه رویکرد به شکایات عضلانی - استخوانی در افراد مسن باید مشابه سایر بیماران باشد (ولی با تأکید بر شناسایی عواقب مفصلی بالقوه بیماری‌های همزمان طبی و درمان‌های مربوطه). معاینه فیزیکی بایستی ماهیت شکایت عضلانی - استخوانی و نیز بیماری‌های همزمانی را که می‌توانند تشخیص و نحوه درمان را تحت تأثیر قرار دهند، تعیین کند.

بررسی بیماران بستری از نظر بیماری‌های مفصلی

ارزیابی شکایات مفصلی در بیماران سرپایی و بستری متفاوت است، که دلیل آن شدت بیشتر نشانه‌ها، بروز حادثه، و برهم‌کنش شدیدتر بیماری‌های زمینه‌ای همزمان در بیماران بستری شده است. بیماران مبتلا به اختلالات مفصلی به یکی از دلایل زیر در بیمارستان بستری می‌شوند: (۱) شروع حاد و ناگهانی آرتریت التهابی؛ (۲) بیماری سیستمیک یا تبادلی تشخیص داده نشده؛ (۳) ضربه^۲ عضلانی - استخوانی؛ (۴) تشدید یا بدتر شدن یک اختلال خودایمن موجود (مانند SLE)؛ یا (۵) بیماری‌های زمینه‌ای طبی جدید (مانند رویدادهای ترومبوزی، لنفوم، عفونت) که در بیماران مبتلا به یک اختلال مفصلی مسجل بروز می‌کنند. نکته جالب توجه آن است که مبتلایان به بیماری‌های مفصلی به ندرت به دلیل درد فراگیر یا ناهنجاری‌های سرولوژیک یا برای آغاز درمان‌های جدید در بیمارستان بستری می‌شوند (اگر نگوییم اصلاً بستری نمی‌شوند).

آرتریت التهابی حاد تک‌مفصلی می‌تواند یک "اختلال با پرچم قرمز" (مانند آرتریت سپتیک، نقرس، نقرس کاذب) باشد که نیازمند آرتروستنز و، گاه بستری شدن در صورت شک به وجود عفونت خواهد بود. اما، پلی‌آرتریت التهابی با

ممکن است در ایجاد شکایت بیمار نقش داشته باشند، مشخص کند. برخی از بیماری‌های زمینه‌ای خاص می‌توانند عوارض عضلانی - استخوانی داشته باشند. این امر به‌ویژه در مورد دیابت قندی (سندرم تونل کارپال)، نارسایی کلیوی (نقرس)، افسردگی یا بی‌خوابی (فیبرومیالژی)، میلوم (کمردرد)، سرطان (میوزیت)، و پوکی استخوان (شکستگی) یا هنگام مصرف برخی از داروهای خاص مانند گلوکوکورتیکوئیدها (نکروز استخوان، آرتریت سپتیک) و دیورتیک‌ها یا شیمی‌درمانی (نقرس)، صادق است (جدول ۲-۳۹۳).

سرانجام، یک بررسی کامل دستگاه‌های بدن از نظر وجود بیماری‌های مفصلی می‌تواند اطلاعات تشخیصی سودمندی فراهم کند. بسیاری از اختلالات عضلانی - استخوانی می‌توانند با تظاهرات سیستمیک مانند تب (SLE، عفونت)، راش (SLE، آرتریت پسوریازیدی)، ناهنجاری‌های ناخن (آرتریت پسوریازیدی یا واکنشی)، میالژی (فیبرومیالژی، میوپاتی ناشی از استاتین یا دارو)، یا ضعف (پلی‌میوزیت، نوروپاتی) همراه باشند. به‌علاوه، برخی از بیماری‌ها با درگیری سایر دستگاه‌ها همراه هستند، مانند چشم‌ها (بیماری بهجت، سارکوئیدوز، اسپوندیلوآرتریت)، دستگاه گوارش (اسکلرودرمی، بیماری التهابی روده)، دستگاه ادراری - تناسلی (آرتریت واکنشی، گنوکوکسمی)، یا دستگاه عصبی (بیماری لایم، واسکولیت).

بررسی افراد مسن از نظر بیماری‌های مفصلی

میزان بروز بیماری‌های مفصلی (روماتیسمی) با سن افزایش می‌یابد، به نحوی که ۵۸٪ افراد با سن بیش از ۶۵ سال شکایات مفصلی خواهند داشت. در بیماران سالمند، اختلالات عضلانی - استخوانی اغلب تشخیص داده نمی‌شوند، زیرا در این افراد علائم و نشانه‌ها در شروع بیماری می‌توانند بی‌سروصدا باشند، از نظر پنهان بمانند، یا توسط بیماری‌های زمینه‌ای همزمان پوشانده شوند. در کنار این مشکلات، کاهش میزان اعتماد به آزمون‌های آزمایشگاهی در افراد مسن (که غالباً دارای نتایج غیرطبیعی غیرپاتولوژیک هستند^۱) نیز باید مدنظر باشد. برای نمونه، ESR ممکن است به‌طور گمراه‌کننده‌ای بالا باشد و تیتراژ

۱- منظور نتایج غیرطبیعی آزمون‌ها بدون وجود بیماری است - مترجم.

معاینه فیزیکی

هدف از معاینه فیزیکی مشخص کردن ساختمان‌های گرفتار، ماهیت پاتولوژی زمینه‌ای، عواقب کارکردی^۲ روند بیماری، و وجود تظاهرات سیستمیک یا خارج مفصلی است. آگاهی از آناتومی توپوگرافیک به منظور تعیین محل(های) اصلی و اولیه درگیری و افتراق اختلالات مفصلی از غیرمفصلی ضروری است. معاینه عضلانی - استخوانی عمدتاً متکی بر یک مشاهده دقیق، لمس، و انجام گروهی از مانورهای بدنی ویژه به منظور دستیابی به علایم تشخیصی است (جدول ۳-۳۹۳). اگرچه بیشتر مفصل‌های بخش ضمیمه‌ای اسکلت^۳ می‌توانند به این روش مورد معاینه قرار گیرند، ولی بررسی از طریق مشاهده و لمس مفصلی برای بسیاری از مفصل‌های محوری (مثلاً، زیگاپوفیزیال^۴) و مفصل‌های غیرقابل دسترسی (مثلاً، ساکروایلیاک یا هیپ)، امکان‌پذیر نیست. در مورد این مفصل، ارزیابی بیمار بیشتر متکی بر مانورهای ویژه و روش‌های تصویرسازی است.

معاینه مفصل درگیر و غیردرگیر، وجود یا عدم وجود درد، گرمی، اریتم، یا تورم را معین خواهد کرد. محل (موضع) و میزان درد حاصل از لمس یا حرکت باید تعیین شوند. [برای این منظور] یک روش استاندارد عبارت است از شمارش تعداد مفصل‌های حساس هنگام لمس ۲۸ مفصل که به آسانی مورد معاینه قرار می‌گیرند [بین‌بندی‌های پروگزیمال (PIP) ها، متاکارپوفالانژیال‌ها (MCP) ها، مچ دست‌ها، آرنج‌ها، شانه‌ها، و زانوها]. به همین طریق، تعداد مفصل‌های متورم (از صفر تا ۲۸) را می‌توان شمارش و ثبت کرد. معاینه دقیق باید تورم حقیقی مفصل (ناشی از هیپرتروفی استخوانی یا افوزیون یا پرولیفراسیون سینوویال) را از گرفتاری غیرمفصلی (یا دورمفصلی)، که معمولاً به خارج از حدود طبیعی مفصل گسترش می‌یابد، تشخیص دهد. افتراق افوزیون سینوویال از هیپرتروفی سینوویال یا هیپرتروفی استخوانی، از طریق لمس یا مانورهای ویژه امکان‌پذیر است. برای نمونه، افوزیون‌های کوچک تا متوسط زانو می‌توانند به وسیله «علامت برآمدگی»^۵ یا «بالوتمان»^۶ کشکک تشخیص داده شوند. افوزیون‌ها در بورس‌ها (افوزیون‌های

شروع اخیر تشخیص‌های افتراقی بیشتری دارد (مثلاً، RA، آرتریت مرتبط با هپاتیت، بیماری سرم، لوپوس ناشی از دارو، آرتریت سپتیک چندمفصلی) و ممکن است نیازمند پژوهش‌های آزمایشگاهی هدفمند به جای آنالیز مایع سینوویال باشد. در بیماران مبتلا به اختلالات تبادار که چندین دستگاه بدن را درگیر می‌کنند، علل عفونی، بلوری یا نئوپلاسمی باید رد شوند و یک ارزیابی براساس نشانه‌های یافته‌های غالب بیماری که از بیشترین میزان ویژگی برخوردارند لازم است. اختلالاتی که باید مدنظر باشند عبارتند از نقرس یا نقرس کاذب، واسکولیت (آرتریت سلول غول‌آسا در بیماران مسن یا پلی‌آرتریت ندوزا در بیماران جوان)، بیماری Still با شروع در دوره بزرگسالی، SLE، سندرم آنتی‌بادی ضد فسفولیپید، و سارکوئیدوز. از آنجا که تشخیص اشتباه و نابجای اختلالات بافت همبند شایع است، در بیمارانی که با یک اختلال مفصلی از پیش موجود ثبت‌شده (مانند SLE، RA، اسپوندیلیت آنکیلوزان) رجوع می‌کنند، تشخیص باید از طریق اخذ یک تاریخچه دقیق، معاینه فیزیکی و عضلانی - استخوانی، و مرور سوابق طبی به تأیید و قطعیت برسد. توجه به این نکته اهمیت دارد که بستری شدن مبتلایان به بیماری‌های مفصلی مسجل در بیمارستان معمولاً نه به دلیل مسائل طبی نامرتبط با بیماری خودایمن‌شان، بلکه به دلیل یک بیماری زمینه‌ای همزمان یا عوارض درمان دارویی صورت می‌گیرد. بیماران مبتلا به اختلالات التهابی مزمن (مانند RA، SLE، پسوریازیس)، در معرض خطر بیشتری از نظر ابتلا به عفونت، رویدادهای قلبی - عروقی و نئوپلازی قرار دارند.

برخی از بیماری‌های خاص، مانند نقرس حاد، می‌توانند بر اثر جراحی، کم‌آبی بدن^۱ یا رویدادهای دیگر در بیماران بستری‌شده پدیدار شوند، و هنگامی که بیماران بستری‌شده به دلیل شروع ناگهانی یک اختلال عضلانی - استخوانی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند، این بیماری‌ها باید مدنظر باشند. نکته آخر آن است که آزمون‌های آزمایشگاهی به‌شدت تهاجمی و تمرکزناشته اغلب نشانگر یافته‌های ناهنجاری هستند که اختلالات از پیش موجود بیمار بهتر آنها را توجیه می‌کنند تا یک اختلال جدید التهابی یا خودایمن.

1- dehydration

2- functional

3- appendicular skeleton

4- zygapophyseal

5- bulge sign

۶- ballottement: یک مانور لمسی برای بررسی یک شیء شناور - مترجم.

می‌کند با حفظ مفصل در موقعیتی که در آن حداکثر حجم و حداقل فشار داخل مفصلی وجود داشته باشد (معمولاً فلکسیون نسبی)، درد را به حداقل برساند. به این دلیل، افوزیون‌های التهابی می‌توانند موجب همکشی در وضعیت فلکسیون^۵ شوند. از نظر بالینی، این امر ممکن است خود را به صورت تورم «پیچ‌وتاب‌دار» یا موجدار در مفاصل بزرگ‌تر و فشارپذیری انگورمانند^۶ در مفاصل کوچک‌تر نشان دهد. التهاب می‌تواند موجب دفرمیتی در وضعیت فلکسیون ثابت یا محدودیت دامنه حرکت (به‌ویژه در حالت اکستانسیون، که فشار داخل مفصلی افزایش می‌یابد) شود. محدوده حرکات اکتیو و پاسیو مفاصل در تمام سطوح بایستی ارزیابی و با طرف مقابل مقایسه گردد. از گونیومتر^۷ می‌توان برای تعیین میزان قوس حرکت استفاده کرد. هر مفصل بایستی در تمام نواحی دامنه کامل حرکت‌اش، با دست حرکت پاسیو داده شود، شامل - در صورت اقتضاء - فلکسیون، اکستانسیون، روتاسیون (چرخش)، ایدوکسیون، ادوکسیون، خمیدگی جانبی^۸، انورسیون^۹، اورسیون^{۱۰}، سوپیناسیون، پروناسیون، انحراف به سمت داخل یا خارج، و دورسی فلکسیون (خم شدن پا به سمت پشت آن) یا فلکسیون پلانتر (خم شدن پا به سمت کف آن). افزایش دامنه حرکت ممکن است در سندرم بیش‌تحرك‌پذیری^{۱۱}، همراه با درد و شل‌شدگی بافت همبند، که اغلب در سندرم اهلرز - دانلوس یا مارفان یافت می‌شوند، دیده شود. محدودیت حرکت معمولاً ناشی از افوزیون، درد، دفرمیتی، همکشی، یا تحدید (محدودیت) بر اثر علل نورومیوپاتی است. اگر میزان حرکت پاسیو از حرکت اکتیو بیشتر باشد، یک فرایند اطراف مفصلی (برای نمونه، تاندینیت، پارگی تاندون، یا میوپاتی) باید مدنظر باشد. همکشی‌ها می‌توانند نشانگر ضربه یا التهاب پیشین سینوویال باشند. در حین لمس مفصل و انجام این مانورها ترق و تروق^{۱۲} خفیف در مفصل شایع است، اما هنگامی که شدیدتر و خشن‌تر می‌شود فقط نشانگر اضمحلال شدید

1- prepatellar bursa

2- stability: ثبات، پایداری

3- subluxation

4- dislocation

5- flexion contracture

۶- یعنی مفصل مانند دانه‌های انگور قابلیت فرو رفتن (فشرده‌گی) در اثر اعمال فشار دارد - مترجم.

7- goniometer

8- lateral bending

9- inversion

10- eversion

11- hypermobility syndrome: سندرم تحرک بیش از حد [مفصل]

12- crepitus

واژه‌نامه اصطلاحات مربوط به

جدول ۳-۳۹۳

اختلالات عضلانی - استخوانی

صدای ترق و تروق (crepitus)

یک احساس ارتعاش یا ترق و تروق قابل لمس (با شیوع کمتر قابل شنیدن) که با حرکت مفصل ایجاد می‌شود؛ کریپتوس مفصلی نرم (ظریف) در مفاصل بزرگ شایع و اغلب بی‌اهمیت است؛ کریپتوس مفصلی خشن (زمخت) بر تعبیرات پیشرفته غضروفی و دژنراتیو (مانند استئوآرتریت) دلالت دارد.

نیمه‌دررفتگی (subluxation)

تغییر مسیر (خط امتداد) مفصل به نحوی که سطوح مفصل‌ساز به‌طور ناکامل به یکدیگر نریز شوند.

جابجایی (dislocation)

تغییر ناهنجار محل سطوح مفصل‌ساز به نحوی که این سطوح در تماس با هم نباشند.

دامنه حرکت (range of motion)

در مفاصل دی‌آرترویدال، عبارت از قوس حرکت قابل اندازه‌گیری است که در امتداد آن مفصل در یک سطح منفرد حرکت می‌کند.

همکشی (contracture)

فقدان حرکت کامل بر اثر یک مقاومت ثابت ناشی از اسپاسم تونیک عضله (برگشت‌پذیر) یا فیبروز ساختمان‌های اطراف مفصلی (دائمی).

از شکل‌افسادگی (deformity)

شکل یا اندازه غیرطبیعی یک ساختمان؛ می‌تواند ناشی از هیپرتروفی استخوان، قرارگیری ساختمان‌های مفصل‌ساز در امتداد (مسیر) نامناسب، یا صدمه به ساختمان‌های پشتیبان اطراف مفصلی باشد.

آنتزیت (enthesitis)

التهاب آئز (محل اتصال تاندون یا لیگامان به استخوان).

اپی‌کوندیلیت (epicondylitis)

عفونت یا التهاب یک اپی‌کوندیل.

بورس‌های اولیه کرانون یا جلوی کشکی^۱ اغلب کانونی و دورمفصلی هستند، روی برآمدگی‌های استخوانی قرار دارند، و دارای تموج و کناره‌های واضح هستند. استحکام^۲ مفصل با ثابت‌سازی بخش پروگزیمال مفصل، با لمس، یا با وارد آوردن فشار توسط دست به ضمیمه دیستال آن قابل ارزیابی است. نیمه‌دررفتگی^۳ یا جابجایی^۴ [استخوان] که می‌تواند علل تروماتیک، مکانیکی یا التهابی داشته باشند، با مشاهده و لمس قابل بررسی هستند. تورم یا حجم مفصل با لمس قابل بررسی است. کشیدگی کپسول مفصلی معمولاً موجب درد و تموج یا بزرگی واضح [مفصل] می‌شود. بیمار سعی

غضروف (برای نمونه، OA) است. دفرمیتی مفصل معمولاً نشانگر یک روند پاتولوژیک درازمدت یا شدید و مهاجم است. دفرمیتی‌ها می‌توانند ناشی از تخریب لیگامان، همکشی بافت نرم، بزرگ‌شدن استخوانی، جمود یا چسبندگی^۱ [مفصلی]، بیماری فرسایشی^۲، نیمه‌دررفتگی، ضربه، یا از دست رفتن حس عمقی^۳ باشند. معاینه عضلات قدرت آنها و نیز وجود آتروفی، درد، یا گرفتگی (اسپاسم) را نشان خواهد داد. ضعف عضلات ضمیمه باید به صورت پروگزیمال یا دیستال مشخص شود. قدرت عضله باید با مشاهده کارکرد بیمار (مثلاً راه رفتن، بلندشدن از روی صندلی، در دست گرفتن، نوشتن)، مورد ارزیابی قرار گیرد. قدرت عضله را می‌توان براساس یک مقیاس ۵ نمره‌ای نیز درجه‌بندی کرد: صفر برای فقدان حرکت؛ ۱ برای حرکت ناچیز یا انقباض دفعی^۴؛ ۲ برای حرکت در حالتی که جاذبه حذف شده است؛ ۳ برای حرکت فقط برخلاف جاذبه؛ ۴ برای حرکت برخلاف جاذبه و مقاومت؛ و ۵ برای قدرت طبیعی. معاینه‌گر بایستی بیمار را از نظر درگیری غیرمفصلی یا دورمفصلی (که اغلب از نظر پنهان می‌ماند) ارزیابی کند، به‌ویژه زمانی که شکایات مفصلی توسط یافته‌های عینی قابل‌انتساب به کپسول مفصل تأیید نمی‌شوند. تشخیص منشأ بافت نرم یا غیرمفصلی برای درد موجب پیش‌گیری از انجام ارزیابی‌های اضافی غیرضروری و اغلب گران‌قیمت می‌شود. مانورهای ویژه می‌توانند ناهنجاری‌های شایع غیرمفصلی را نشان دهند، مانند سندرم تونل کارپال (که توسط علامت تینل^۵ یا علامت فالن^۶ قابل‌شناسایی است). سایر مثال‌های ناهنجاری بافت نرم عبارت‌اند از بورسیت اولیه کرانون، اپی‌کوندیلیت (برای نمونه، آرنج تنیس‌بازان^۷)، آنتزیت (برای نمونه، تاندینیت آشیل^۸) و وجود نقاط ماشه‌ای^۹ حساس به لمس در فیبرومیالژی.

رویکرد به شکایات مفصلی منطقه‌ای

اگرچه کلیه بیماران باید به روشی منطقی و به طور کامل مورد ارزیابی قرار گیرند، ولی بسیاری از موارد شکایات کانونی عضلانی - استخوانی ناشی از اختلالات شایعی هستند که دارای الگوی قابل پیش‌بینی از نظر زمان آغاز، سیر تکاملی و لوکالیزاسیون (موضع مبتلا) هستند؛ این اختلالات را غالباً می‌توان براساس اطلاعات محدود تاریخچه‌ای و انجام

مانورها یا آزمون‌های خاص، فوراً تشخیص داد. اگرچه تقریباً هر مفصلی می‌تواند به این روش مورد بررسی قرار گیرد، ولی ارزیابی چهار منطقه آناتومیک که به‌طور شایع مبتلا می‌شوند (پنجه دست، شانه، هیپ، و زانو) در اینجا مورد بررسی قرار می‌گیرد.

درد پنجه دست

درد کانونی یا یکطرفه پنجه دست می‌تواند ناشی از ضربه، استفاده بیش از حد، عفونت، یا یک آرتریت واکنشی یا ناشی از بلور باشد. برعکس، شکایات دوطرفه پنجه دست غالباً بر یک علت دژنراتیو (مانند OA)، سیستمیک، یا التهابی / ایمنونولوژیک (مانند RA) دلالت دارند. توزیع یا الگوی درگیری مفصل به‌شدت مطرح‌کننده برخی از اختلالات خاص است (شکل ۳-۳۹۳). بدین ترتیب، OA (یا آرتریت دژنراتیو) می‌تواند خود را به صورت درد مفصل بین‌بندی دیستال (DIP) و مفصل بین‌بندی پروگزیمال (PIP) همراه با هیپرتروفی استخوانی (که برای ایجاد به‌ترتیب گره‌های هیردن^۹ و بوشارد^{۱۰} کافی است)، نشان دهد. درد، یا با بدون تورم استخوان، در قاعده انگشت شست دست (نخستین مفصل کارپومتاکارپال) نیز به شدت دال^{۱۱} بر OA است. در مقابل، RA معمولاً موجب درگیری چندمفصلی و متقارن مفاصل PIP، متاکارپوفالانژیال (MCP)، انترکارپال، و کارپومتاکارپال (مچ دست) همراه با درد و هیپرتروفی قابل‌لمس بافت سینوویال می‌شود. آرتریت پسوریازیدی می‌تواند از الگوی درگیری مفصل در OA (مفاصل DIP و PIP) تقلید کند، اما وجود علائم التهابی (قرمزی، گرمی، تورم سینوویال)، یا با بدون درگیری کف دست، چاله‌دارشدن^{۱۱} ناخن، یا لیز ناخن (اونیکولیز)، می‌تواند آن را متمایز کند. هنگامی که تغییرات تخریبی (هیپرتروفی استخوانی) در مفاصل MCP دوم و سوم همراه با کندروکلسینوز مربوطه در رادیوگرافی یا آرتریت دوره‌ای التهابی مچ دست دیده می‌شوند، هموکروماتوز باید مد نظر باشد.

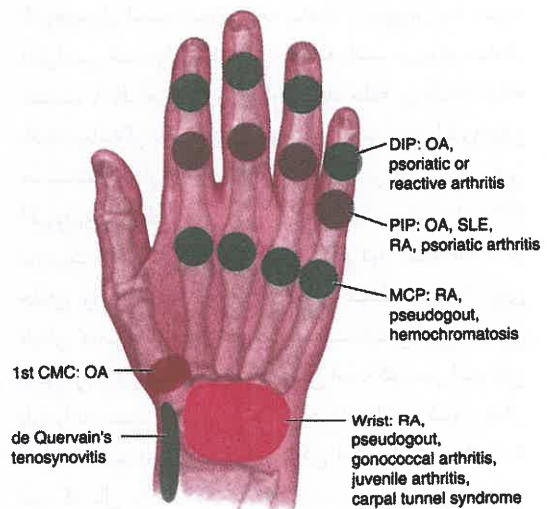
داکتیلیت به صورت تورم بافت نرم کل انگشت بروز

- | | |
|---------------------|----------------------|
| 1- ankylosis | 2- erosive |
| 3- proprioception | 4- twitch |
| 5- Tinel's sign | 6- Phalen's sign |
| 7- tennis elbow | 8- trigger points |
| 9- Heberden's nodes | 10- Bouchard's nodes |
| 11- pitting | |

آزمون فینکل اشتاین^۲ قابل تشخیص است. برای انجام این آزمون انگشت شست را خم می‌کنند (flexed) و آن را درون یک مشت گره کرده قرار می‌دهند، و سپس در حالی که مچ دست در حالت انحراف به سمت اولنار قرار دارد بیمار به‌طور اکتیو دست خویش را به سمت پایین حرکت می‌دهد؛ اگر در این حالت درد در بخش رادیال مچ دست ایجاد شود، نتیجه آزمون مثبت است. سندرم تونل کاریال یک اختلال شایع دیگر اندام فوقانی و ناشی از تحت فشار قرارگیری عصب مدیان درون تونل کاریال است. تظاهرات آن عبارتند از درد مچ دست همراه با سوزن سوزن شدن (پارستزی) که می‌تواند به انگشت شست و انگشت دوم، سوم و نیمه رادیال انگشت چهارم تیر بکشد و، در مواردی، آتروفی عضلات تنار. این سندرم غالباً با آبستنی، ادم، ضربه، OA، آرتریت التهابی، و اختلالات ارتشاحی (مثل آمیلوئیدوز) همراه است. در صورت مثبت بودن علامت تینل یا فالن، این تشخیص می‌تواند مطرح شود. در هر یک از این آزمون‌ها، در منطقه توزیع عصب مدیان پارستزی ایجاد می‌شود یا میزان آن از طریق «ضربه زدن» بر روی سطح کفی مچ دست (علامت تینل) یا فشار دادن سطوح اکستانسور هر دو مچ دست در حالت فلکسیون بر روی یکدیگر (علامت فالن)، افزایش می‌یابد. حساسیت کم و ویژگی متوسط این آزمون‌ها ممکن است انجام آزمون سرعت هدایت عصبی را جهت مسجل کردن یک تشخیص مشکوک ایجاب کند.

دریافت شانه

در خلال ارزیابی اختلالات شانه، معاینه گر باید هر گونه سابقه ضربه، فیبرومیالژی، عفونت، بیماری التهابی، خطرهای شغلی، یا بیماری قبلی گردن را به دقت مورد توجه قرار دهد. افزون بر این، باید از بیمار پرسیده شود چه فعالیت‌ها یا حرکاتی باعث ایجاد درد شانه می‌شوند. در حالی که درد هنگام حرکت در کلیه سطوح (جهات) مطرح‌کننده آرتریت است، درد هنگام یک حرکت اکتیو خاص مطرح‌کننده یک فرآیند دورمفصلی (غیرمفصلی) است. درد شانه می‌تواند از مفاصل گیلنوهومرال یا آکرومیوکلایکولار، بورس ساب آکرومیال (ساب دلتوئید)، بافت‌های نرم دورمفصلی (مثلاً، فیبرومیالژی، پارگی / تاندینیت حلقه چرخاننده شانه)، یا مهره‌های گردنی منشأ بگیرد (شکل ۴-۳۹۳). درد شانه



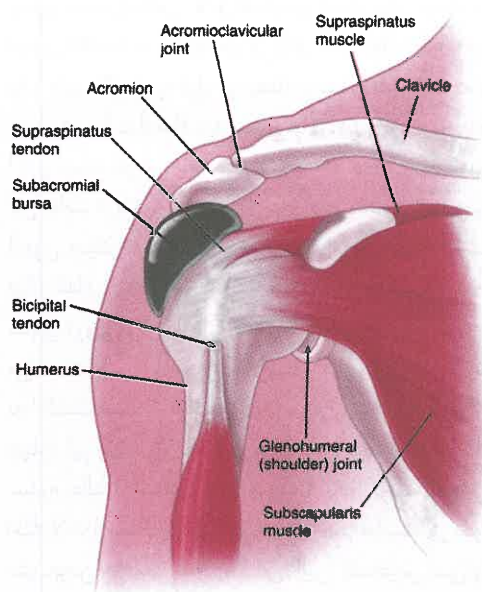
شکل ۳-۳۹۳ مناطق درگیری پنجه یا مچ دست و ارتباط بالقوه آنها با بیماری‌ها.

می‌کند و ممکن است ظاهری سوسپسی شکل داشته باشد. علل شایع داکتیلیت شامل آرتریت پسوریازیزی، اسپوندیلوآرتریت، اسپوندیلیت جوانان، بیماری مختلط بافت همبند، اسکرودرمی، سارکوئیدوز، و بیماری سلول داسی هستند. تورم بافت نرم روی پشت پنجه و مچ دست می‌تواند دال بر یک تنوسینوویت التهابی تاندون اکستانسور - احتمالاً به علت عفونت گنوکوکی، نقرس، یا آرتریت التهابی (مثلاً، RA) - باشد. گرمی، تورم، یا ادم گوده‌گذار موضعی مطرح‌کننده تنوسینوویت هستند؛ اگر تورم بافت نرم مسیر حرکت تاندون (مثلاً خم و راست کردن انگشتان) را دنبال کند یا اگر با کشیدگی غلاف‌های تاندون‌های اکستانسور (خم کردن انگشتان در ناحیه دیستال نسبت به مفاصل MCP و نگه داشتن مچ دست در یک وضعیت ثابت و خنثی) درد ایجاد شود، تشخیص فوق مسجل می‌شود.

درد کانونی مچ دست محدود به سطح رادیال ممکن است ناشی از تنوسینوویت دوکوئرون^۱ به علت التهاب غلاف(های) تاندون باشد که عضلات ابدوکتور بلند انگشت شست یا اکستانسور کوتاه انگشت شست را مبتلا می‌کند (شکل ۳-۳۹۳). این وضعیت اغلب ناشی از استفاده بیش از حد [از اندام] است یا پس از آبستنی ایجاد می‌شود و از طریق

1- de Quervain t.

2- Finkelstein's test



شکل ۴-۳۹۳ خاستگاه‌های درد شانه. طرح ترمیمی

شانه خاستگاه‌های آتانومیک درد شانه را با پیکان نشان می‌دهد.

گlenohumeral است. افوزیون یا بافت سینوویال به ندرت قابل لمس است ولی، اگر وجود داشته باشد، می‌تواند نشانگر عفونت، RA، آمیلوئیدوز، یا پارگی حاد حلقه چرخاننده شانه باشد. معاینه‌گر باید با دست بر روی بورس زیر آکرومیون مستقیماً فشار وارد کند؛ این بورس در سمت خارجی آکرومیون و بلافاصله زیر آن قرار دارد (شکل ۴-۳۹۳). بورسیت ساب‌آکرومیال یک علت شایع درد شانه است. در جلوی بورس ساب‌آکرومیال، تاندون عضله دوسر از روی ناودان دوسر^۲ می‌گذرد. بهترین راه تشخیص این تاندون لمس آن درون ناودان دوسر در حالی است که بیمار استخوان بازو را به سمت داخل و خارج می‌چرخاند. لمس شود. اعمال فشار مستقیم بر روی تاندون ممکن است باعث ایجاد درد شود که دال بر تاندینیت عضله دوسر است. لمس مفصل آکرومیوکلایوکلار ممکن است نشانگر درد موضعی، هیپرتروفی استخوانی یا، در موارد نادر، تورم سینوویال باشد. اگرچه OA و RA غالباً مفصل آکرومیوکلایوکلار را مبتلا می‌کنند، ولی OA به ندرت مفصل گlenohumeral را درگیر می‌کند، مگر آن‌که یک علت شغلی یا سابقه ضربه وجود داشته باشد.

پارگی یا تاندینیت حلقه چرخاننده شانه یک علت بسیار شایع درد شانه است. حدود ۳۰٪ سالمندان درد شانه خواهند داشت، و پارگی یا تاندینیت حلقه چرخاننده شانه علت اصلی آن است. حلقه چرخاننده شانه از چهار تاندون تشکیل شده است که کف را به بخش پروگزیمال استخوان بازو متصل می‌کنند (تاندون‌های سوپرااسپیناتوس، انفراسپیناتوس، ترس‌مینور، و ساب‌اسکاپولار). از میان اینها، عضله سوپرااسپیناتوس بیش از بقیه آسیب می‌بیند. پیدایش درد هنگام حرکت ابدوکسیون اکتیو (ولی نه پاسیو)، درد بر روی بخش خارجی عضله دلتوئید، درد شبانه، و شواهد مربوط به علائم گیرکردگی^۳ تاندون‌ها (درد هنگام فعالیت‌های بازو در حالی که بازو بالای سر قرار گرفته است)، نشانگر تاندینیت حلقه چرخاننده شانه هستند. آزمون اخیر جهت تشخیص گیرکردگی توسط معاینه‌گر انجام می‌شود، به این صورت که بازوی بیمار در حالت فلکسیون اجباری (غیرارادی) بالا آورده می‌شود، در حالی که استخوان کتف ثابت نگه داشته شده و از چرخش آن جلوگیری می‌شود. اگر بیش از ۱۸۰° فلکسیون به

غالباً ارجاعی از مهره‌های گردن است، ولی می‌تواند ارجاعی از ضایعات داخل قفسه سینه (مثل یک تومور پانکوست^۱) یا از بیماری کیسه صفرا، کبد یا دیافراگم نیز باشد. همین علل احشایی می‌توانند به صورت درد کانونی کتف نیز بروز یابند. هنگامی که درد گlenohumeral با درد منتشر اطراف مفصلی (یعنی، درد در ناحیه زیر آکرومیون یا عضله دوسر) و نقاط حساس به لمس (یعنی، تراپیزوس یا سوپرااسپیناتوس) همراه است، فیبرومیالژی باید مورد ظن باشد. شانه باید در تمام دامنه حرکتی‌اش به‌طور اکتیو و پاسیو (به کمک معاینه‌گر) حرکت داده شود: فلکسیون به سمت جلو، اکستانسیون، ابدوکسیون، ادوکسیون، و چرخش به سمت داخل و خارج. بررسی ساختمانهای اطراف مفصلی با دست اغلب اطلاعات تشخیصی مهمی در اختیار می‌گذارد. بهترین روش تشخیص درگیری [مفصل] گlenohumeral قراردادن انگشت شست دست بر روی مفصل فوق درست در سمت داخل و زیر زائده کوراکوئید و اعمال فشار به سمت جلو در حالی است که سر استخوان بازو رو به داخل و خارج چرخانده می‌شود. درد متمرکز در این منطقه نشانگر پاتولوژی

1- Pancoast tumor

2- bicipital groove

3- impingement

تشخیص داد. معاینه‌گر زانو را در وضعیت اکستانسیون قرار می‌دهد و مایع سینوویال را از بن‌بست فوق‌کشکی و در سمت لاترال کشکک با دست به پایین فشار داده یا «می‌دوشد». اعمال فشار با دست در سمت لاترال کشکک می‌تواند باعث جابجایی قابل‌رویت مایع سینوویال (برآمدگی) به سمت سطح مدیال شود. معاینه‌گر باید توجه داشته باشد که این مانور فقط در تشخیص افزوین‌های خفیف تا متوسط (کمتر از ۱۰۰ mL) مؤثر است. اختلالات التهابی مانند RA، نقرس، نقرس کاذب، و آرتریت پسوریازیدی می‌توانند مفصل زانو را مبتلا و خشکی، تورم، گرمی یا درد قابل‌ملاحظه در آن ایجاد کنند. کیست بیکر^۶ یا پوپلیته‌آل می‌تواند در حالت فلکسیون نسبی زانو لمس شود و بهترین حالت برای مشاهده آن این است که بیمار در حالی که زانوهایش کاملاً باز (در وضعیت اکستانسیون) هستند بایستد تا تورم یا پری منفرد یا یکطرفه ناحیه پوپلیته‌آل از پشت دیده شود.

بورسیت غازی^۷ یک منشأ اطراف مفصلی برای درد زانو در بزرگسالان است که اغلب از نظر دور می‌ماند. بورس غازی پا در زیر پیوستگاه تاندون‌های الحاق یافته (سارتریوس، گراسیلیس، نیمه‌تاندونی) بر روی ناحیه قدامی - داخلی بخش پروگزیمال تی‌بیا قرار گرفته است و ممکن است به دنبال ضربه، استفاده بیش از حد یا التهاب، دردناک شود. این منطقه غالباً در بیماران مبتلا به فیبرومیالژی، چاقی، و OA زانو به لمس حساس است. سایر اشکال بورسیت نیز ممکن است خود را با درد زانو نشان دهند. بورس جلوی‌کشکی^۸ سطحی است و روی بخش تحتانی کشکک قرار گرفته است. بورس زیرکشکی^۹ عمقی‌تر است و زیر لیگامان کشکی پیش از پیوستن آن بر روی تکه تی‌بیا قرار دارد.

برهم‌خوردن ترتیب داخلی زانو ممکن است ناشی از ضربه یا روندهای دژنراتیو باشد. صدمه به غضروف منیسک (داخلی یا خارجی) غالباً خود را به صورت درد مزمن یا متناوب زانو نشان می‌دهد. وقتی سابقه‌ای از ضربه، فعالیت

سمت جلو درد ایجاد شود، نتیجه مثبت است. پارگی حلقه چرخاننده شانه در سالمندان شایع و اغلب ناشی از ضربه است؛ این اختلال ممکن است به همان شکلی که تاندینیت بروز می‌یابد، خود را نشان دهد. آزمون بازوی افتاده^۱ در صورت وجود پاتولوژی سوپرااسپیناتوس غیرطبیعی است، و برای انجام آن بازوی بیمار توسط معاینه‌گر تا حد ۹۰° تحت ابدوکسیون پاسیو قرار می‌گیرد. اگر بیمار قادر نباشد بازویش را فعالانه بالا نگه دارد یا بدون افتادن بازو آن را به آهستگی پایین بیاورد، نتیجه آزمون مثبت است. بهترین راه تأیید تشخیص تاندینیت یا پارگی حلقه چرخاننده شانه MRI یا سونوگرافی است.

درد و انقباض

درد زانو می‌تواند ناشی از روندهای درون مفصلی (OA، RA) یا دور مفصلی (بورسیت غازی، کشیدگی^۲ لیگامان کولاترال) یا ارجاعی از بیماری [مفصل] هیپ باشد. یک تاریخچه دقیق باید زمان‌بندی شکایات زانویی را آشکار و تعیین کند که آیا اختلالات مستعدکننده، سابقه ضربه یا مصرف دارو که بتوانند زمینه شکایت بیمار را فراهم کنند، وجود دارند یا خیر. برای نمونه، بیماری پاتلوفمورال (مانند OA) می‌تواند موجب درد جلوی زانو گردد که با بالا رفتن از پله‌ها تشدید می‌شود. مشاهده نحوه راه‌رفتن بیمار نیز اهمیت دارد. زانو باید در حالت ایستاده (تحميل‌کننده وزن) و خوابیده به پشت از نظر وجود تورم، قرمزی، ضربه قابل رویت، ناهم‌ردیفی^۳، تحلیل عضلانی، و عدم تساوی اندازه ساق‌ها، به دقت مورد بررسی قرار گیرد. شایع‌ترین انواع ناهم‌ردیفی زانو عبارتند از genu varum (ساق پای کمانی) و genu valgum (knock-knee)، که حاصل از میان رفتن نامتقارن غضروف در سمت داخل یا خارج هستند. تورم استخوانی مفصل زانو غالباً ناشی از تغییرات استخوانی هیپرتروفیک است که در اختلالاتی مانند OA و آرتروپاتی نوروپاتیک دیده می‌شوند. تورم ناشی از هیپرتروفی سینوویوم یا افزوین سینوویال ممکن است خود را به صورت بزرگی متوجه^۴ دارای بالوتمان یا بزرگی بافت نرم در بن‌بست فوق‌کشکی (عطف حفرة سینوویال در بالای کشکک) یا در منطقه لاترال و مدیال نسبت به کشکک، نشان دهد. افزوین سینوویال را همچنین می‌توان با انجام مانور بالوتمان کشکک به سمت پایین و به سمت ناودان رانی^۵ یا با استخراج «علامت برآمدگی»

1- drop arm test

2- strain

3- malalignment: (بدرستی)، خارج شدن از مسیر درست

4- fluctuant: موج‌دار، دارای موج

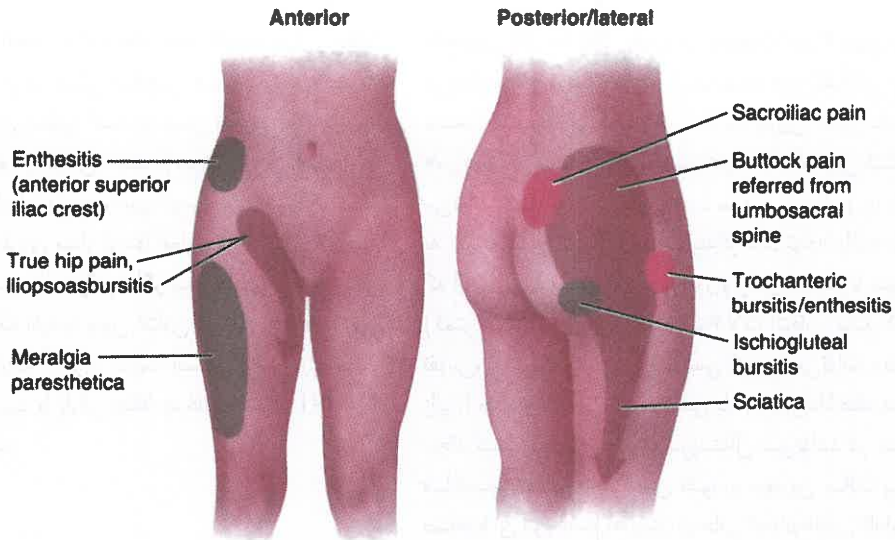
5- femoral groove

6- Baker's cyst

7- anserine b.

8- prepatellar b.: بورس پره‌پاتلار (پیش کشکی)

9- infrapatellar b.



شکل ۵-۳۹۳ خاستگاه‌های درد و دیس‌استزی‌های^۱ هیپ.

۱. dysesthesia: حس پریشی، حس رنجی (احساس غیر طبیعی ناخوشایندی که از محرک‌های طبیعی حاصل گردد) - مترجم.

پنجه پا بر روی سطح محل معاینه ثابت بماند. معاینه‌گر باید سعی کند با دست‌تیبیا را نسبت به استخوان ران به سمت جلو یا عقب جابجا کند. اگر حرکت به سمت جلو وجود داشته باشد، صدمه به لیگامان صلیبی قدامی محتمل است. برعکس، حرکت قابل ملاحظه به سمت عقب می‌تواند دال بر صدمه به لیگامان صلیبی خلفی باشد. مقایسه با سمت مقابل به معاینه‌گر در تشخیص حرکت قابل ملاحظه رو به جلو یا رو به عقب کمک می‌کند.

درد شینیه

بهترین راه ارزیابی هیپ عبارت از مشاهده نحوه راه رفتن بیمار و ارزیابی دامنه حرکت مفصل است. در اکثر بیماران مبتلا به «درد هیپ»، درد به‌طور یکطرفه در ناحیه پشتی عضلات سرینی متمرکز است (شکل ۵-۳۹۳). این دردممکن است با شکایت از کمردرد همراه باشد یا نباشد و تمایل دارد که به پایین و به سطح خلفی - جانبی ران تیر بکشد. این وضعیت غالباً ناشی از آرتريت دژنراتیو مهرها یا دیسک‌های کمری - خاجی است و غالباً از یک الگوی توزیع

ورزشی یا آرتريت مزمن زانو وجود دارد، و وقتی بیمار نشانه‌های قفل‌شدگی یا «راه دادن»^۱ زانو را گزارش می‌دهد، بایستی به این صدمه مشکوک شد. در حالی که زانوی بیمار ۹۰° خم شده است و پای او روی میز قرار دارد، اگر در حین لمس خط مفصلی یا با اعمال فشار بر روی سمت لاترال یا مدیال زانو درد ایجاد شود، ممکن است پارگی منیسک وجود داشته باشد. نتیجه مثبت آزمون مک‌موری^۲ نیز دلالت بر پارگی منیسک دارد. برای انجام این آزمون، ابتدا زانو در وضعیت فلکسیون ۹۰° و سپس ساق پا در وضعیت اکستansیون قرار داده می‌شود، در حالی که همزمان اندام تحتانی به سمت داخل یا خارج چرخانده می‌شود. حرکت صدا دار^۳ دردناک هنگام چرخش به سمت داخل دال بر پارگی منیسک خارجی است، و درد هنگام چرخش به سمت خارج بر پارگی منیسک داخلی دلالت دارد. سرانجام، اگر درد با شروع ناگهانی، احتمالاً همراه با تورم یا سابقه ضربه، وجود داشته باشد یا مایع سینوویال در آسپیراسیون آشکارا خونی باشد، بایستی به صدمه لیگامان‌های صلیبی^۴ شک کرد. بهترین روش معاینه لیگامان‌های صلیبی بررسی علامت کشوه است. در حالی که بیمار در وضعیت خمیده قرار دارد، زانو باید در وضعیت فلکسیون نسبی (ناکامل) قرار داده شده و

1- giving way

2- McMurray test

3- click

4- cruciate 1.

5- drawer sign

مفصلی مبهم مورد استفاده قرار گیرند. کاربرد نامشخص (نامعین)^۲ مجموعه وسیعی از آزمون‌های تشخیصی و اقدامات رادیوگرافیک، به‌ندرت ابزار مفید یا مقرون به‌صرفه‌ای برای رسیدن به یک تشخیص است.

علاوه بر شمارش کامل خون، که شامل شمارش افتراقی سلول‌های سفید خون (WBC) است، ارزیابی روزمره باید شامل تعیین یک واکنش‌گر مرحله حاد، مانند ESR یا CRP (که جهت تمایز اختلالات التهابی از غیرالتهابی مفید هستند)، باشد. هر دو آزمون ارزان هستند و انجام آنها آسان است، و میزان‌های مربوطه ممکن است در عفونت، التهاب، اختلالات خودایمن، نئوپلازی، آبستنی، نارسایی کلیه، سن بالا، یا هیپرلیپیدمی افزایش یابند. افزایش شدید واکنش‌گرهای مرحله حاد (ESR، CRP) به‌ندرت در غیاب شواهد وجود یک بیماری وخیم (مانند عفونت^۳، پلوروپریکاردیت، پلی‌میالژی روماتیکا، آرتریت سلول غول‌آسا، بیماری استیل^۴ بزرگسالان) دیده می‌شود.

اندازه‌گیری اسید اوریک سرم در تشخیص نقرس و پایش پاسخ آن به درمان کاهنده اورات مفید است. اسید اوریک (فرآورده نهایی متابولیسم پورین) عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود. در مردان میزان آن در سرم $516-238 \mu\text{mol/L}$ ($8.6-4 \text{ mg/dL}$) است؛ میزان‌های پایین‌تر $351-178 \mu\text{mol/L}$ ($5.9-3 \text{ mg/dL}$) که در زنان دیده می‌شوند، ناشی از اثرات اوریکوزوریک استروژن هستند. میزان اسید اوریک در ادرار در حالت طبیعی کمتر از 750 mg در ۲۴ ساعت است. اگرچه هیپراوریسمی [به ویژه میزان‌های بیش از $535 \mu\text{mol/L}$ (9 mg/dL)] با افزایش میزان بروز نقرس و سنگ‌های کلیوی (نفرولیتiaz) همراه است، اما میزان آن می‌تواند با شدت بیماری مفصلی همبستگی نداشته باشد. میزان‌های اسید اوریک (و خطر نقرس) ممکن است بر اثر خطاهای مادرزادی متابولیسم (سندرم لش - نیهان)، حالات بیماری (نارسایی کلیوی، بیماری میلوپرولیفراتیو، پسوریازیس)، یا داروها (الکل، درمان سیتوتوکسیک، تiazیدها) افزایش یابند. اگرچه تقریباً تمام بیماران مبتلا به نقرس در زمانی از سیر بیماری‌شان هیپراوریسمی خواهند داشت، اما تا ۵۰٪ بیماران با یک حمله حاد نقرسی دارای

درماتومی با درگیری ریشه‌های عصبی بین L4 و S1 تبعیت می‌کند. درد سیاتیک ناشی از گیرکردن عصب L4، L5 یا S1 (بر اثر فتق دیسک) است و به صورت درد نوروپاتیک یکطرفه بروز می‌کند که از ناحیه سרینی (گلوئثال) رو به پایین تا ناحیه خلفی - جانبی ساق پا و تا پنجه پا تیر می‌کشد. در مقابل، "درد هیپ" در برخی از افراد در سمت لاترال و در ناحیه روی بورس تروکانتری متمرکز است. به علت عمقی بودن این بورس، تورم و گرمی معمولاً وجود ندارند. وجود نقاط حساس به لمس بر روی بورس تروکانتری می‌تواند تشخیص بورسیت یا آنتزیت تروکانتری را تأیید کند. درد ناحیه سرین و تروکانتر یافته شایعی در فیبرومیالژی است. درد ممکن است دامنه حرکت مفصل را محدود کند. درد در مفصل هیپ کمتر شایع بوده و متمایل به سمت جلو (روی لیگامان اینگوینال) است؛ این درد ممکن است رو به داخل به کشاله ران تیر بکشد. در موارد نادر، بورسیت ایلوپسواس ممکن است از درد حقیقی مفصل هیپ تقلید کند. وجود سابقه ضربه یا آرتریت التهابی مطرح‌کننده تشخیص بورسیت ایلوپسواس است. درد همراه با بورسیت ایلوپسواس در کشاله ران یا بخش قدامی ران متمرکز است و با اکستانسیون شدید هیپ بدتر می‌شود؛ بسیاری از بیماران ترجیح می‌دهند که به منظور کاهش درد ناشی از یک بورس متسع، هیپ را در وضعیت فلکسیون و چرخش به سمت خارج قرار دهند.

پژوهش‌های آزمایشگاهی

بیشتر اختلالات عضلانی - استخوانی به آسانی با یک تاریخچه و معاینه فیزیکی کامل تشخیص داده می‌شوند. یک هدف دیگر در برخورد اولیه [با بیمار] تعیین این نکته است که آیا پژوهش‌های اضافی مورد نیازند یا درمان فوری. موارد زیر نیاز به ارزیابی بیشتر دارند: (۱) اختلالات تک‌مفصلی؛ (۲) اختلالات تروماتیک (ناشی از ضربه) یا التهابی؛ (۳) وجود یافته‌های عصبی؛ (۴) تظاهرات سیستمیک؛ یا (۵) وجود نشانه‌های مزمن (> ۶ هفته) و عدم پاسخ‌دهی به درمان‌های علامتی. وسعت و ماهیت پژوهش‌های بیشتر، بایستی با در نظر گرفتن تظاهرات بالینی و روند پاتولوژیک مورد شک تعیین شود. آزمون‌های آزمایشگاهی باید جهت تأیید (قطعیت بخشی به) یک تشخیص بالینی خاص و نه جهت غربالگری^۱ یا ارزیابی بیماران مبتلا به شکایات

1- screening: بیماریابی

۲- indiscriminate: بدون یک تشخیص خاص

3- sepsis

4- Still's dis.

جدول ۴-۳۹۳ الگوهای آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) و ارتباطات بالینی	
الگوی ANA	آنتی‌ژن شناسایی شده
متنشر	دئوکسی ریبونوکلئوپروتئین
محیطی (لبه‌ای)	هیستون‌ها
خالداری	ds-DNA
	U1-RNP
	Sm
	Ro(SS-A)
	La(SS-B)
	Scl-70
	PM-1
	Jo-1
هستکی	RNA پلی‌مراز ۱، سایرین
سانترومری	کینتوکور (kinetochore)

آزمون به یک اندازه حساسیت دارند، اما آنتی‌بادی‌های ضد CCP از RF اختصاصی‌ترند. در RA، وجود آنتی‌بادی‌های ضد CCP و RF می‌تواند نشانگر خطر بیشتری از نظر پلی‌آرتریت فرسایشی (ساینده) شدیدتر باشد. آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAها) در تقریباً تمام بیماران مبتلا به SLE یافت می‌شوند و همچنین ممکن است در بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های خودایمن (پلی‌میوزیت، اسکلرودرمی، سندرم آنتی‌فسفولیپید، سندرم شوگرن)، لوپوس ناشی از دارو (جدول ۲-۳۹۳)، اختلالات مزمن کبدی یا کلیوی، و سن بالا دیده شوند. ANAهای مثبت نزد ۵٪ بزرگسالان و تا ۱۴٪ افراد مسن یا افرادی که به مدت طولانی بیمار بوده‌اند، یافت می‌شوند. آزمون ANA برای لوپوس از حساسیت زیاد و ویژگی (اختصاصی بودن) اندکی برخوردار است، به طوری که تنها ۱ تا ۲٪ تمام نتایج مثبت ناشی از خود لوپوس خواهند بود. تفسیر یک نتیجه مثبت ANA به اندازه تیر آن و الگویی بستگی دارد که در بررسی با میکروسکوپ ایمنوفلوئورسانس دیده می‌شود (جدول ۴-۳۹۳). الگوهای متنشر و خالداری^۱ از کمترین میزان ویژگی برخوردارند، در حالی که یک الگوی محیطی یا طوقه‌ای (لبه‌ای) [مربوط به اتوانتی‌بادی‌های ضد DNA دورشته‌ای (بومی)] به شدت اختصاصی و مطرح‌کننده لوپوس است. الگوهای سانترومری در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی محدود (سندرم

سطوح طبیعی اسید اوریک در سرم خواهند بود. پایش اسید اوریک سرم می‌تواند در ارزیابی پاسخ به درمان کاهنده اورات یا شیمی‌درمانی سودمند باشد، و هدف درمان پایین آوردن میزان اورات سرم به زیر ۶mg/dL است. آزمون‌های سرولوژیک برای فاکتور روماتوئید (RF)، آنتی‌بادی‌های ضد پپتید حلقوی سیترولینه CCP یا ACPA)، آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای (ANAها)، سطوح کمپلمان، آنتی‌بادی‌های بیماری لایم و آنتی‌بادی‌های ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA)، یا تیتراژ آنتی‌استرپتولیزین O (ASO)، از آنجا که ارزش پیشگویی ضعیفی در بیماریابی (غیربالگری) دارند، به ویژه در صورتی که احتمال وجود بیماری پیش از انجام آزمون پایین باشد، صرفاً بایستی در مواردی انجام شوند که شواهد بالینی دال بر تشخیص خاص مربوطه وجود دارند. اگرچه ۵-۴٪ جمعیت سالم دارای نتیجه مثبت آزمون RF و ANA هستند، ولی فقط ۱٪ و کمتر از ۰.۴٪ آنان دارای به ترتیب RA یا SLE هستند. RF IgM (اتوانتی‌بادی‌های ضد بخش Fc ایمنوگلوبولین G) در ۸۰٪ بیماران مبتلا به RA یافت می‌شود و ممکن است با تیتراژ پایین در بیماران مبتلا به عفونت‌های مزمن (سل، جذام، هپاتیت)، سایر بیمارهای خودایمن (SLE، سندرم شوگرن)، و بیماری‌های ریوی، کبدی یا کلیوی مزمن نیز دیده شود. هنگام بررسی RA، آنتی‌بادی‌های ضد CCP و RF سرم هر دو باید آزمایش شوند، زیرا مکمل یکدیگر هستند. هر دو

میزان چسبندگی و تعداد سلول مورد آنالیز قرار گیرد. بلورهای اورات منوسدیم (که در نقرس دیده می‌شوند)، از طریق میکروسکوپ با نور پلاریزه و به صورت بلورهای بلند، سوزنی شکل، با انکسار مضاعف منفی و معمولاً داخل سلولی مشاهده می‌شوند. بلورهای پیروفسفات دی‌هیدرات کلسیم (در کوندروکلکسینوز و نقرس کاذب) معمولاً به شکل بلورهای کوتاه، لوزی شکل و با انکسار مضاعف مثبت مشاهده می‌شوند. هر زمان که شک به عفونت وجود دارد، رنگ آمیزی مایع سینوویال به روش گِرم و کشت آن بنا بر اقتضاء بایستی انجام شوند. اگر شک به آرتریت گنوکوکی وجود دارد، آزمون‌های تقویت اسید نوکلئیک^۳ برای تشخیص عفونت کلامیدیا تراکوماتیس یا نیسریا گنورهی باید مورد استفاده قرار گیرند. مایع سینوویال در بیماران مبتلا به منوآرتریت مزمن همچنین بایستی برای میکوباکتریوم توپروکولوز و قارچ‌ها کشت داده شود. سرانجام، این نکته را باید در نظر داشت که آرتریت ناشی از بلور و آرتریت عفونی ممکن است همزمان در یک مفصل وجود داشته باشند.

تصویر سازی تشخیصی در بیماری‌های مفصلی

پرتونگاری عادی (مرسوم) ابزار ارزشمندی در تشخیص و مرحله بندی^۱ اختلالات مفصلی بوده است. کلیشه‌های ساده بیش از همه در موارد زیر مناسب و مقرون به صرفه هستند: زمانی که سابقه‌ای از ضربه، شک به عفونت مزمن، ناتوانی پیشرونده، یا درگیری تک‌مفصلی وجود دارد؛ زمانی که تغییراتی در برنامه درمانی مدنظر هستند؛ یا زمانی که یک معیار پایه برای ارزیابی مواردی که به نظر می‌رسد یک روند مزمن باشند، مورد نیاز است. با این حال، در آرتریت التهابی حاد، پرتونگاری اولیه (زود هنگام) به‌ندرت در دست‌یابی به یک تشخیص مفید است و فقط می‌تواند تورم بافت نرم یا دیمینرالیزاسیون^۵ جنب مفصلی را نشان دهد. همگام با پیشرفت بیماری، کلسیفیکاسیون (بافت‌های نرم، غضروف، یا استخوان)، باریک شدن فضای مفصلی، ساییدگی‌ها، جمود (آنکیلوز) استخوانی، تشکیل استخوان جدید (اسکلروز،

CREST: کلسینوز، پدیده رینو، درگیری مری، اسکلروداکتیلی، تلانژکتازی) یا اسکلروز صفراوی اولیه دیده می‌شوند، و الگوهای هستکی را می‌توان در بیماران مبتلا به اسکلروز سیستمیک منتشر یا میوزیت التهابی مشاهده کرد.

انجام اسپیراسیون مایع سینوویال و آنالیز آن، همیشه در منوآرتریت حاد یا زمانی که ظن به بیماری مفصلی عفونی یا ناشی از بلور وجود دارد، ضروری است. مایع سینوویال می‌تواند روندهای غیرالتهابی و التهابی را از هم تفکیک کند (از طریق آنالیز ظاهر، چسبندگی^۱، و شمار سلول‌های آن). انجام آزمون‌های ویژه اندازه‌گیری گلوکز، پروتئین، لاکتات دهیدروژناز، اسید لاکتیک یا اتوانتی‌بادی‌ها در مایع سینوویال توصیه نمی‌شود، زیرا این آزمون‌ها ارزش تشخیصی ندارند. مایع سینوویال طبیعی شفاف یا به رنگ کاهی (حصیری) کم‌رنگ و چسبنده (عمدتاً به دلیل میزان بالای هیالورونات) است. مایع سینوویال غیرالتهابی شفاف، چسبنده، به رنگ زرد کهربایی، با شمار WBC کمتر از ۲۰۰۰ در میکرولیتر، و با برتری تک‌سلولی‌ها است. میزان چسبندگی (ویسکوزیته) مایع سینوویال با خارج کردن قطره قطره آن از سرنگ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. به‌طور طبیعی، یک حالت چسبندگی با کش آمدن مایع به دنبال هر قطره از مایع سینوویال (تشکیل یک دنباله بلند) وجود دارد. افزویون‌های ناشی از OA و ضربه دارای چسبندگی طبیعی هستند. مایع سینوویال در حالات التهابی کدر و زرد رنگ، به‌همراه افزایش شمار WBC (۵۰,۰۰۰-۲۰۰۰ در میکرولیتر) با برتری لکوسیت‌های چندهسته‌ای (پلی‌مورفونوکلئار) است. میزان چسبندگی و مقدار هیالورونات در مایع التهابی کاهش می‌یابد و یک دنباله کوتاه پس از خروج هر قطره از مایع سینوویال دیده می‌شود یا هیچ‌گونه دنباله‌ای دیده نمی‌شود. چنین افزویون‌هایی در RA، نقرس، و سایر آرتریت‌های التهابی دیده می‌شوند. مایع عفونی (سپتیک) کدر و چرکی، با شمار WBC بیش از ۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر و برتری لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (بیش از ۷۵٪) و میزان پایین چسبندگی است. چنین افزویون‌هایی معمولاً در آرتریت عفونی یافت می‌شوند، ولی ممکن است در RA یا نقرس نیز دیده شوند. علاوه بر این، مایع سینوویال خونی ممکن است به همراه هماتروز^۲، آرتریت نورویاتیک، یا ضربه دیده شود. یک الگوریتم ویژه اسپیراسیون و آنالیز مایع سینوویال در شکل ۶-۳۹۳ ارائه شده است. مایع سینوویال بایستی فوراً از نظر شکل ظاهری،

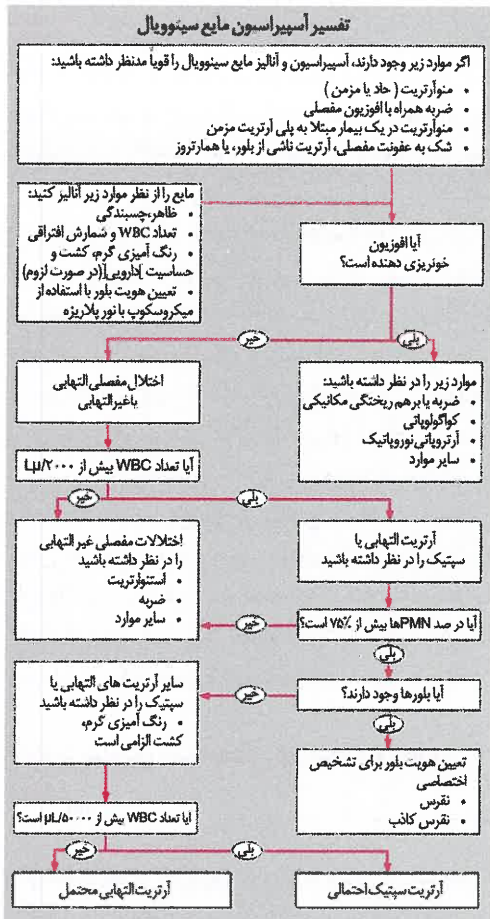
1- viscosity: مقاومت در برابر سیلان

2- hemarthrosis

3- nucleic acid amplification tests

4- staging

5- demineralization



شکل ۶-۳۹۳ رویکرد الگوریتمی به کاربرد و تفسیر آسپیراسیون و آنالیز مایع سینوویال.

یا جنبه تشخیصی ندارد، ضروری هستند (جدول ۵-۳۹۳). اولتراسونوگرافی در تشخیص ناهنجاریهای بافت نرم (مانند تاندینیت، تنوسینوویت، آنتزیت، بورسیت، و نوروپاتی‌های ناشی از گیرکردگی [عصب]) مفید است. کاربرد گسترده‌تر، هزینه پایین‌تر، تکنولوژی بهتر، و پیشرفت در ابداع هدایتگرهای (ناقل‌های) مختص منطقه^۱، هم‌اکنون امکان استفاده معمول و روزمره از این روش در مراقبت‌های سرپایی را فراهم کرده‌اند. به دلیل هزینه پایین، قابلیت جابجاکردن دستگاه مربوطه و استفاده گسترده‌تر، میزان کاربرد سونوگرافی رشد داشته است و روش انتخابی برای ارزیابی کیست‌های سینوویال (بیکر)، پارگی حلقه چرخاننده شانه، تاندینیت و آسیب تاندونی، و رسوب بلور روی مفصل است. استفاده از داپلر قدرتی امکان تشخیص زودرس سینوویت و ساییدگی‌های استخوانی را فراهم می‌کند. سیتی‌گرافی رادیونوکلید^۲ وسیله‌ای بسیار حساس، ولی با ویژگی ضعیف، جهت تشخیص تغییرات التهابی یا متابولیک در استخوان یا ساختمانهای بافت نرم دورمفصلی است. سیتی‌گرافی بیش از همه جهت ارزیابی کل بدن (از نظر گستردگی و توزیع) در رابطه با درگیری استخوانی (نئوپلازی، بیماری پازه) و ارزیابی بیماران مبتلا به پلی‌آرترازی تشخیص‌داده‌نشده (جستجوی آرتریت مخفی) مناسب است. استفاده از سیتی‌گرافی به دلیل کاربرد گسترده‌تر و هزینه کمتر سونوگرافی و MRI کاهش یافته است. قدرت محدود سیتی‌گرافی در تمایز بافت‌ها^۳، ممکن است افتراق روندهای استخوانی و دورمفصلی از هم را دشوار و کاربرد اضافی MRI را الزامی سازد. سیتی‌گرافی با استفاده از سلول‌های سفید نشان‌دار شده با تکنزیوم ۹۹، گالیم ۶۷ یا ایندیم ۱۱۱، با درجات متفاوتی از موفقیت در انواع مختلفی از اختلالات مفصلی به‌کار رفته است (جدول ۵-۳۹۳). اگرچه سیتی‌گرافی با استفاده از دی‌فسفات [تکنزیوم ۹۹] می‌تواند در تشخیص عفونت، نئوپلازی، التهاب، یا افزایش جریان خون استخوان، و قالب‌گیری مجدد استخوان، تشکیل نابجای^۴ استخوان، یا نکروز آواسکولار سودمند باشد، اما در بیشتر موارد MRI ترجیح داده می‌شود. اسکن گالیم از گالیم ۶۷ استفاده می‌کند، که با ترانسفرین و لاکتوفرین موجود در سلول‌ها و سرم ترکیب می‌شود و به طور ترجیحی توسط

استئوفیت، یا پریوستیت)، یا کیست‌های زیرغضروفی می‌توانند ایجاد شوند و اختلالات بالینی خاصی را مطرح کنند. از طریق مشورت با یک رادیولوژیست جهت تعیین بهترین روش، تکنیک و وضعیت (بدنی) در زمان تصویربرداری، می‌توان نیاز به بررسی‌های بیشتر را برطرف ساخت.

تکنیک‌های تصویربرداری دیگر ممکن است واجد میزان بیشتری از حساسیت تشخیصی باشند و امکان تشخیص زودرس در تعداد اندکی از اختلالات مفصلی و در برخی از شرایط خاص را فراهم کنند، و هنگامی که پرتونگاری عادی نمی‌تواند اطلاعات کافی را در اختیار بگذارد

1- site-specific transducers

2- radionuclide scintigraphy

3- contrast resolution

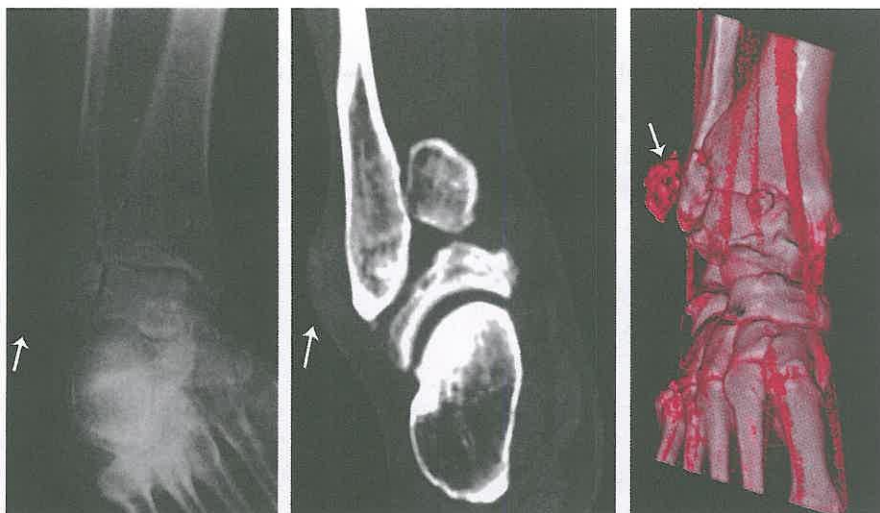
4- heterotopic

جدول ۵-۳۹۳ تکنیک‌های تصویرسازی تشخیصی برای اختلالات عضلانی - استخوانی		
روش	زمان تصویربرداری (ساعت)	هزینه*
اولتراسون**	>۱	++
سینتی‌گرافی رادیونوکلید ^{99m} Tc	۴-۱	++
¹¹¹ In-WBC	۲۴	+++
⁶⁷ Ga	۴۸-۲۴	++++
توموگرافی کامپیوتری (CT)	>۱	+++
CT با انرژی دوگانه	>۱	NA
MRI	۲-۱/۴	++++

* هزینه نسبی برای بررسی از طریق تصویربرداری.

اختصارات: NA، از نظر تجاری در دسترس نیست؛ WBC، سلول سفید خون.

نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، باکتری‌ها و بافت توموری (مثلاً لنفوم) برداشت می‌شود، و بنابراین عمدتاً به منظور تشخیص



شکل ۷-۳۹۳ CT-اسکن با انرژی دوگانه (DECT) مربوط به یک زن ۴۵ ساله با تورم زانوی راست در اطراف قوزک خارجی. تصویر DECT سه‌بندی کورونال حجم‌پرداخته (volume-rendered) بازفرمت شده نشانگر آن است که توده مورد نظر از اورات منوسدیم (قرمز) مطابق و متناسب با توفوس (پیکان) تشکیل شده است.

بیماری ریوی ارتشاحی مشکوک یا قطعی (برای نمونه، ریه اسکلودرمیک یا روماتوئید) به کار گرفته شود. کاربرد اخیر اسکن‌های هیبرید [توموگرافی با استفاده از تابش پوزیترون (PET) یا CT با استفاده از تابش تک‌فوتون (SPECT)] در ارزیابی متاستازها، CT را به یکی از روش‌های تعیین بهتر محل آناتومیک ناهنجاری‌های سینتی‌گرافیک تبدیل کرده است.

¹⁸F-فلوئوروئوکسی‌گلوکز (FDG) پرکاربردترین رادیودارو در اسکن PET است. سی‌تی‌اسکن PET با استفاده از FDG به‌درد در ارزیابی آرتريت سپتیک یا التهابی مورد استفاده قرار گرفته است. CT-اسکن با انرژی دوگانه (DECT)^۳، که [ابتدا] در اورولوژی برای تشخیص سنگ‌های ادراری پدیدار شد، روشی با حساسیت و ویژگی بالا جهت تشخیص رسوب اسید اوریک در بافت‌ها و تعیین میزان آن است (شکل ۷-۳۹۳).

تصویرسازی از طریق رزونانس مغناطیسی (MRI)^۴ به میزان قابل توجهی توانایی تصویرسازی از ساختمان‌های عضلانی - استخوانی را افزایش داده است. MRI از

بدخیمی یا عفونت پنهان به کار می‌رود. تصویربرداری با استفاده از تکنیک نشان‌دارکردن WBC ها با ایندیم ۱۱۱، جهت تشخیص استئومیلیت یا آرتريت عفونی یا التهابی مورد استفاده قرار گرفته است. با وجود این، MRI تا حد زیادی جایگزین تصویربرداری با استفاده از WBC های نشان‌دارشده با ایندیم ۱۱۱ یا اسکن با گالیم ۶۷ شده است، مگر در مواردی که مفصل سپتیک یا عفونت‌های مفصل مصنوعی (پروتز) مورد ظن هستند.

توموگرافی کامپوتری (CT) جزئیات اسکلت محوری بدن را آشکار می‌کند. با استفاده از CT، مفاصلی مانند زیگاپوفیزیال، ساکروایلیاک، استرونکولایکولار (جناغی - ترقه‌ای)، و هیپ (که قبلاً تصور می‌شد دیدن آنها با پرتونگاری مشکل است)، به‌خوبی قابل ارزیابی هستند. مشخص شده است که CT در تشخیص سندرم‌های درد کمری (مانند تنگی نخاع در مقابل فنق دیسک)، ساکروایلیت، استئوم استئوئید، و شکستگی‌های ناشی از فشار^۱ مفید است. CT ماریچی^۲ (با یا بدون آنژیوگرافی با ماده حاجب) تکنیک نوظهوری است که در تشخیص آمبولی ریوی یا شکستگی‌های پنهان (اغلب در شرایطی که یافته‌های اولیه دویلهو هستند) سریع، مقرون به صرفه و حساس است. CT با قدرت تمایز بالا می‌تواند در ارزیابی

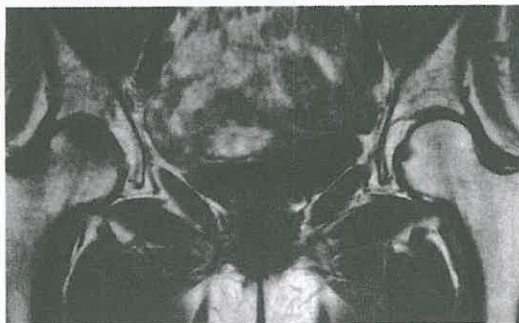
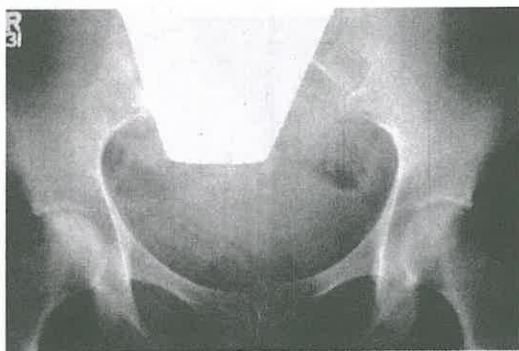
1- stress fractures

2- helical or spiral CT

3- dual-energy CT

4- magnetic resonance imaging

T2-weighted دوران - پژواک^۲، شیب - پژواک^۴، یا بازیافت وارونگی^۵ (شامل STIR)^۶؛ می‌توان ساختارهای خاص را بهتر نمایان کرد. MRI، به علت حساسیت نسبت به تغییرات چربی مغز استخوان، روشی حساس اما غیراختصاصی در تشخیص نکرروز استخوانی، استئومیلیت، و التهاب مغز استخوان (دال بر استئیت یا سینوویت رویی) است (شکل ۸-۳۹۳). MRI، به دلیل قدرت بالاتر آن در تمایز بافت نرم، در مقایسه با آرتروگرافی یا CT در تشخیص موارد زیر از حساسیت بیشتری برخوردار است: آسیب‌های بافت نرم (مانند پارگی‌های مینیسک و حلقه چرخاننده شانه)؛ برهم‌ریختگی‌های درون مفصلی؛ ناهنجاری‌های مغز استخوان (نکرروز استخوان، میلوم)؛ و آسیب طناب نخاعی یا ریشه عصبی، سینوویت، یا آسیب غضروف یا از میان رفتن آن.



۳۹۴ استئوآرتریت

David T. Felson

استئوآرتریت (OA) شایع‌ترین نوع آرتریت است. میزان بالای شیوع آن، به ویژه در سنین پیری، و میزان بالای ناتوانی ناشی از بیماری، آن را در رأس علل ناتوانی در سنین پیری قرار می‌دهد. به دلیل پیر بودن جوامع غربی و نیز افزایش میزان شیوع جاقی (یک عامل خطر ساز اصلی)، وقوع استئوآرتریت رو به افزایش است. در ایالات متحده، تا سال ۲۰۲۰ میزان شیوع استئوآرتریت ۶۶-۱۰۰٪ افزایش خواهد یافت.

OA برخی از مفاصل را مبتلا می‌کند، در حالی که مفاصل دیگر مبتلا نمی‌شوند (شکل ۱-۳۹۴). مفاصلی که به فراوانی مبتلا می‌شوند عبارتند از مهره‌های گردنی و کمری - خاجی، هیپ، زانو، و نخستین مفصل متاتارسوفالانژیال (MTP). در پنجه دست‌ها، مفاصل بین‌بندی دیستال و پروگزیمال در قاعده انگشت شست غالباً مبتلا می‌شوند. مچ

شکل ۸-۳۹۳ این تصویر نشان‌دهنده حساسیت برتر روش MRI در تشخیص نکرروز استخوانی سر استخوان ران است. یک زن ۴۵ ساله که در حال دریافت گلوکوکورتیکوئید با دوز بالا است، دچار درد مفصل هیپ راست شده است. کلیشه‌های پرتونگاری عادی (بالا) فقط اسکروز خفیف سر استخوان ران راست را نشان می‌دهند. T1-weighted MRI (پایین) نشانگر سیگنال با چگالی پایین در سر استخوان ران راست است، که برای نکرروز استخوان جنبه تشخیصی دارد.

مزیت تهیه تصاویر چندسطحی^۱ با جزئیات آناتومیک دقیق و تمایز کنتراست بافتی برخوردار است (شکل ۸-۳۹۳)، که به آن توانایی برتری در آشکارسازی مغز استخوان و ساختارهای بافت نرم دور مفصلی می‌بخشد. اگرچه هزینه و زمان انجام کار در MRI بیش از CT است، اما این روش در ارزیابی اختلالات پیچیده عضلانی - استخوانی به تکنیک برگزیده تبدیل شده است.

MRI قادر است فاسیا، عروق، عصب، عضله، غضروف، لیگامانها، تاندون‌ها، پانوس، افوزیون سینوویال، و مغز استخوان را به تصویر کشد. با تغییر دادن سکانس ضربه‌ای^۲ و، بدین ترتیب، تهیه تصاویر T1-weighted یا

۱- منظور تصاویری از سطوح (مقاطع) مختلف است - مترجم.

2- pulse sequence

3- spin-echo

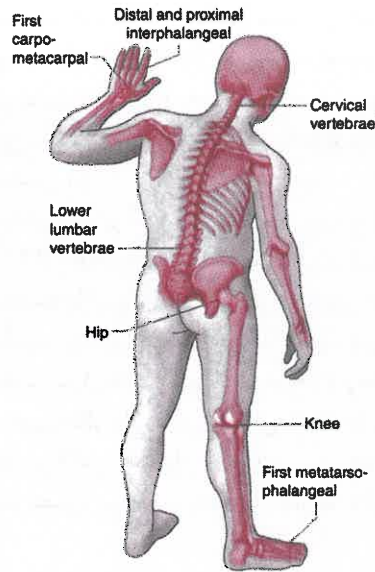
4- gradient-echo

5- inversion recovery

6- short tau inversion recovery



شکل ۲-۳۹۴ استئوآرتریت شدید پنجه دست که
مفاصل بین‌بندی دیستال و پروگزیمال را مبتلا می‌کند (و به ترتیب گره‌های هیردن و بوشارد را پدید می‌آورد). بزرگ‌شدگی (برجستگی) استخوانی واضحی در دیگر ناحیه شایع پنجه دست (یعنی قاعده انگشت شست) یافت نمی‌شود.



شکل ۱-۳۹۴ مفاصلی که غالباً به استئوآرتریت مبتلا می‌شوند.

استئوفیت هستند. بسیاری از اشخاص دارای شواهد رادیوگرافیک OA فاقد نشانه‌های مفصلی هستند، و اگرچه میزان شیوع ناهنجاری‌های ساختمانی در فهم پاتوژنز بیماری اهمیت دارد، ولی آنچه بیش از یک دورنمای بالینی واجد اهمیت است میزان شیوع OA نشانه‌دار (سمپتوماتیک) است. نشانه‌های بیماری (معمولاً درد مفصل) میزان ناتوانی^۳ بیمار، [تعداد] مراجعات به پزشک، و هزینه‌های بیماری را تعیین می‌کنند.

OA نشانه‌دار زانو (درد در بیشتر روزهای ماه جاری در یک زانو به اضافه شواهد رادیوگرافیک OA در آن زانو)، در تقریباً ۱۲٪ اشخاص با سن ≤ 60 سال در ایالات متحده و ۶٪ کلیه بزرگسالان با سن ≤ 30 سال روی می‌دهد. میزان شیوع OA نشانه‌دار هیپ به طور تقریبی و سرانگشتی یک‌سوم بیماری زانو است. اگرچه استئوآرتریت از نظر رادیوگرافیک بارز پنجه دست و پیدایش بزرگ‌شدگی (بسط)^۴ استخوانی در مفاصل مبتلای پنجه دست (شکل ۲-۳۹۴) در اشخاص مسن بی‌نهایت شایعند، اما غالباً بیشتر موارد بیماری بدون نشانه‌اند. حتی با وجود این، OA نشانه‌دار پنجه

دست، آرنج، و مچ پا معمولاً مبتلا نمی‌شوند. مفاصل ما در یک سیر تکامل تدریجی^۱ برای میمون‌هایی پدید آمدند و طراحی شدند که با دست از این شاخه به آن شاخه می‌جهیدند (یعنی جانورانی که هنوز روی چهار دست و پا راه می‌رفتند). بنابراین، OA در مفاصلی پدید می‌آید که برای انجام کارهای انسانی به خوبی طراحی نشده‌اند، مانند گرفتن [اشیاء]^۲ با انگشت^۲ (OA در قاعده انگشت شست) و راه رفتن در حالت ایستاده (OA در زانو و هیپ). برخی از مفاصل، مانند مچ پا، ممکن است مبتلا نشوند، زیرا غضروف مفصلی آنها می‌تواند نسبت به فشار بار وارده مقاومت بی‌نظیری از خود نشان دهد.

تشخیص OA می‌تواند براساس ناهنجاری‌های ساختمانی یا براساس نشانه‌هایی که این ناهنجاری‌ها ایجاد می‌کنند، صورت پذیرد. براساس مطالعات انجام‌شده بر روی اجساد، تغییرات ساختمانی OA با نزدیک شدن به سنین پیری تقریباً در همه افراد روی می‌دهند (فراگیر هستند). این تغییرات شامل از دست رفتن غضروف (که در رادیوگرافی به صورت از دست رفتن فضای مفصلی دیده می‌شود) و تشکیل

۱- سلسله تکامل، تحول تدریجی

۲- محکم گرفتن، به صورت گازانبری گرفتن

۳- از کارافتادگی

۴- enlargement: منظور برجستگی است - مترجم.

مابین سینوویال اصطکاک میان سطوح غضروفی مفصل شونده^۳ را کاهش می‌دهد، و بدین ترتیب به صورت حفاظی در برابر فرسودگی غضروف بر اثر اصطکاک عمل می‌کند. این عمل لغزنده‌سازی (نرم‌کنندگی) وابسته به اسید هیالورونیک و مولکول لوبرین^۴ است؛ این مولکول یک گلیکوپروتئین موسینی است که توسط فیبروبلاست‌های سینوویال ترشح می‌شود، و غلظت آن به دنبال صدمه مفصل و در صورت التهاب سینوویال کاهش می‌یابد.

لیگامان‌ها، همراه با تاندون‌ها و پوست رویی، حاوی اعصاب آوران حسی هستند که به صورت گیرنده مکانیکی^۵ عمل می‌کنند. این گیرنده‌های مکانیکی با فرکانس‌های مختلف در سرتاسر دامنه حرکت یک مفصل سیگنال می‌فرستند و از طریق طناب نخاعی یک مسیر پس‌خورد^۶ به سوی عضلات و تاندون‌ها فراهم می‌کنند. در نتیجه، این عضلات و تاندون‌ها قادرند در نقاط مناسب در مسیر حرکت مفصل تنش^۷ بجا و درستی به خود بگیرند تا به صورت حفاظ‌های بهینه مفصل عمل و بار وارد بر آن را خنثی کنند. عضلات و تاندون‌هایی که مفصل را در بر می‌گیرند، حفاظ‌های اصلی مفصل هستند. انقباضات هماهنگ و همزمان آنها در زمان مناسب حین حرکت مفصل، قدرت و شتاب (سرعت) لازم را به اندام می‌بخشند تا فعالیت‌هایش را به انجام برسانند. فشار (استرس) کانونی در مفصل توسط انقباض عضله به حداقل می‌رسد؛ انقباض عضله سرعت مفصل را پیش از [ورود] ضربه کاهش می‌دهد و تضمین می‌کند که هنگامی که ضربه وارد می‌شود، در سرتاسر سطح (عرض) مفصل کاملاً پخش شود.

نارسایی این حفاظ‌های مفصل خطر صدمه مفصلی و OA را افزایش می‌دهد. برای نمونه، در جانوران، هنگامی که یک عصب حسی مفصل قطع می‌شود و صدمه مفصلی پدید می‌آید، OA به سرعت ایجاد می‌شود. به طریق مشابه، در انسان، هنگامی که صدمه جزئی و خفیف مفصل در حضور نوروپاتی محیطی ستون خلفی رخ می‌دهد، آرتروپاتی شارکو^۸

دست در تقریباً ۱۰٪ افراد مسن پدید می‌آید و غالباً محدودیت قابل‌سنجشی در کارکرد فرد ایجاد می‌کند.

میزان شیوع OA همبستگی شگفت‌انگیزی با سن دارد. صرف نظر از نحوه تعریف بیماری، OA در بزرگسالان با سن زیر ۳۰ سال ناشایع و در افراد با سن بالای ۶۰ سال بسیار شایع است. OA هم‌چنین یک بیماری است که، دست‌کم در سنین میان‌سالی و پیری، در زنان بسیار شایع‌تر از مردان است، و تفاوت‌های جنسی در میزان شیوع آن با افزایش سن بیشتر می‌شوند.

شواهد رادیوگرافیک OA در کمر و گردن شایعند، اما درد کمر و گردن ربطی به یافته‌های رادیوگرافیک OA ندارند. بنابراین، درد کمر و گردن به طور جداگانه تحت درمان قرار می‌گیرند (فصل ۲۲).

تعریف

OA عبارت از نارسایی (بی‌کفایتی) مفصل است، یعنی یک بیماری که در آن کلیه ساختارهای مفصل (اغلب هماهنگ با هم) دستخوش تغییر پاتولوژیک شده‌اند. لازمه پاتولوژیک^۱ بیماری از دست رفتن غضروف مفصلی هیالین، به صورت کانونی و -در ابتدا- غیریکدست است. این پدیده با موارد زیر همراه است: افزایش ضخامت و اسکلروز صفحه استخوانی زیرغضروفی، بیرون‌زدگی^۲ استئوفیت‌ها در حاشیه مفصل، کشیدگی کپسول مفصلی، سینوویت خفیف در بسیاری از مفاصل مبتلا، و ضعف عضلاتی که مفصل را در بر می‌گیرند. در زانو‌ها، اضمحلال (تخریب) منیسک جزئی از بیماری است. مسیرهای متعددی وجود دارند که به نارسایی مفصل می‌انجامند، اما گام اول اغلب آسیب دیدن مفصل بر اثر نارسایی (عدم کفایت) مکانیسم‌های حفاظتی است.

مکانیسم‌های حفاظتی مفصل و نارسایی آنها

حفاظ‌های مفصل عبارتند از: کپسول مفصلی و رباط‌ها (لیگامان‌ها)، عضله، اعصاب آوران حسی، و استخوان زیرین. کپسول مفصلی و لیگامان‌ها با ایجاد حد و مرزی برای حرکت (گردش) مفصل، و بدین ترتیب تثبیت دامنه حرکت آن، به صورت حفاظ مفصل عمل می‌کنند.

۱- جزء لازم در آسیب‌شناسی

۲- رشد رو به خارج

۳- سطوح غضروفی مقابل هم

4- lubricin

5- mechanoreceptor

6- feedback

۷- tension: کشیدگی، سفتی، کشش

8- Charcot's a.

(که یک نوع OA شدید و به سرعت پیش‌رونده است) پدید می‌آید. نمونه دیگری از نارسایی حفاظ [مفصل] پارگی لیگامان‌ها است، که یک علت شناخته‌شده پیدایش زودرس OA است.

غضروف و نقش آن در نارسایی مفصل

غضروف، علاوه بر آن که بافت اصلی و اولیه‌ای است که بیماری آن را هدف قرار می‌دهد، به صورت حفاظ مفصل نیز عمل می‌کند. غضروف، که حلقه نازکی از بافت در انتهای دو استخوان مقابل هم است، توسط مایع سینوویال نرم و لغزنده می‌شود تا سطحی تقریباً بدون اصطکاک ایجاد کند که این دو استخوان در طرفین آن حرکت کنند. خشکی (سختی) قابل انعطاف^۱ غضروف در مقایسه با استخوان به مفصل توان استهلاک (تحلیل^۲) ضربه را می‌بخشد.

زودرس‌ترین تغییرات OA می‌توانند در غضروف پدید آیند، و ناهنجاری‌های آنجا می‌توانند پیدایش بیماری را تسریع کنند. دو ماکرومولکول اصلی در غضروف عبارتند از کلاژن نوع ۲ (که قدرت کششی^۳ غضروف را به آن می‌بخشد)، و آگرکان^۴ (یک ماکرومولکول پروتئوگلیکانی متصل به اسید هیالورونیک، که از گلیکوزآمینوگلیکان‌های بار به شدت منفی تشکیل شده است). در غضروف طبیعی، کلاژن نوع ۲ بافتی سخت و کشیده دارد^۵ و مولکول‌های آگرکان را در فواصل میان رشته‌های کلاژن به هم می‌فشارد و این مولکول‌های با بار به شدت منفی را در مجاورت نزدیک یکدیگر قرار می‌دهد. مولکول آگرکان، از طریق دفع الکتروستاتیک بارهای منفی‌اش، به غضروف خشکی (سختی) قابل انعطافش را می‌بخشد. کندروسیت‌ها (سلول‌های موجود در این بافت بی‌رگ)، کلیه اجزای ماتریکس و آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس را می‌سازند. کندروسیت‌ها و سینوویوم سیتوئین‌ها و فاکتورهای رشد را تولید می‌کنند، که [به نوبه خود] یک مسیر پس‌خورد پدید می‌آورند که روند ساخت مولکول‌های ماتریکس را تعدیل می‌کند (شکل ۳-۳۹۴). فرآیندهای ساخت و کatabolism ماتریکس غضروف در یک تعادل پویا به سر می‌برند که تحت تأثیر محیط سیتوئین‌ها و فاکتورهای رشد است. فشار مکانیکی و اسمزی بر روی کندروسیت‌ها موجب می‌شود این سلول‌ها روند ظهور زن^۶ را تغییر و میزان تولید سیتوئین‌های

التهابی و آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس را افزایش دهند. با وجود آن که کندروسیت‌ها آنزیم‌های متعددی را تولید می‌کنند، ولی متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPها) (به‌ویژه کلاژنازاها و ADAMTS-5) آنزیم‌های مهم و حیاتی در روند تجزیه ماتریکس غضروف هستند. کلاژناز و آگرکانازها هر دو عمدتاً در ماتریکس محلی (منطقه‌ای) پیرامون کندروسیت‌ها عمل می‌کنند؛ با این حال، با پیدایش فرآیند استئوآرتریتی فعالیت‌ها و تأثیرات آنها در سرتاسر ماتریکس (به‌ویژه در لایه‌های سطحی غضروف) گسترش می‌یابند.

سینوویوم، غضروف، و استخوان همگی از طریق سیتوئین‌ها، کموکین‌ها و حتی فعال شدن کمپلمان در پیدایش بیماری تأثیر دارند (شکل ۳-۳۹۴). اینها بر گیرنده‌های سطحی کندروسیت اثر می‌گذارند و در نهایت تأثیرات مربوط به روند نسخه‌برداری^۷ اعمال می‌کنند. قطعات ماتریکسی آزادشده از غضروف موجب ایجاد سینوویت می‌شوند. یکی از مهم‌ترین سیتوئین‌ها اینترلوکین ۱β (IL) است، که از طریق روند نسخه‌برداری بر کندروسیت‌ها اثر و تولید پروتئینازها را تحریک و ساخت ماتریکس غضروف را سرکوب می‌کند. فاکتور نکروز تومور (TNF) α ممکن است نقشی مشابه IL-1 داشته باشد. این سیتوئین‌ها همچنین کندروسیت‌ها را به ساخت پروستاگلاندین E₂ و اکسید نیتریک تحریک می‌کنند؛ این مواد با همدیگر تأثیرات پیچیده‌ای بر روند ساخت و تجزیه ماتریکس دارند. در مراحل اولیه واکنش ماتریکس به آسیب (injury) و در واکنش طبیعی آن نسبت به بار وارده، اثر خالص تحریک سیتوئین می‌تواند ساخت ماتریکس باشد اما، در نهایت، ترکیب اثرات وارد بر کندروسیت‌ها فرآیند تجزیه ماتریکس را به راه می‌اندازد. آنزیم‌های موجود در ماتریکس از طریق مهارگرهای تحریک^۸، شامل مهارگر بافتی متالوپروتئیناز

۱- compressive: فشارپذیر، قابل فشرده‌گی

۲- جذب

۳- قابل کشیده شدن، سفت شونده

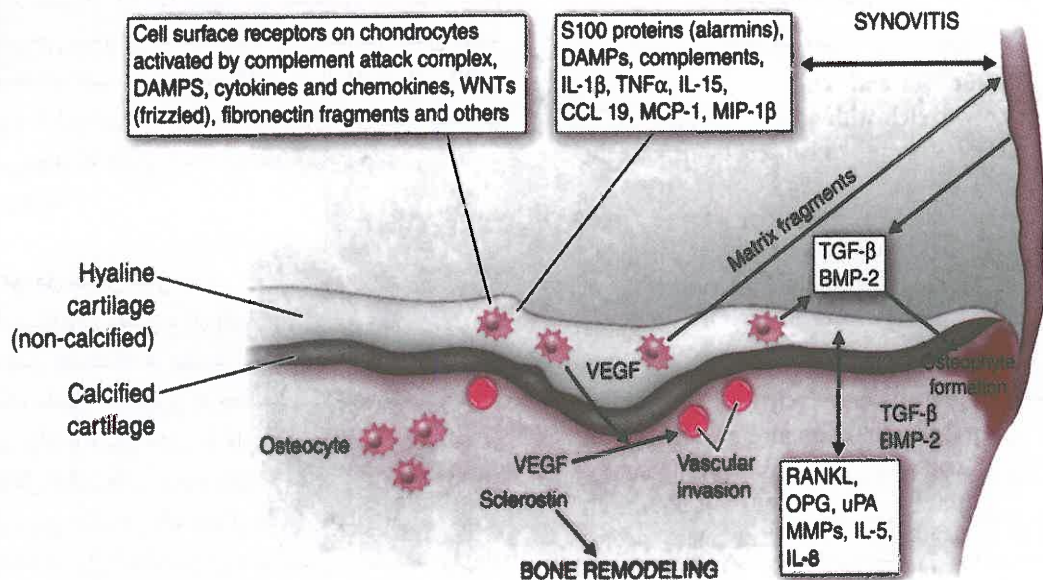
4- aggrecan

۵- یعنی به صورت سخت و محکم بافته شده است - مترجم

6- gene expression

7- transcription

۸- منظور از تحریک، فعال‌شدگی آنزیم‌ها است - مترجم



شکل ۳-۳۹۴ عوامل برگزیده دخیل در فرایند استخوان‌آرتروز شامل کندروسیت‌ها، استخوان، و سینوویوم، سینوویت موجب آزادی سیتوکین‌ها، آلامین‌ها، مولکول‌های الکوی مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP: damage-associated molecular pattern) و کمپلمان می‌شود، که کندروسیت‌ها را از طریق گیرنده‌های سطح سلولی شان فعال می‌کنند. کندروسیت‌ها مولکول‌های ماتریکس (کلاژن نوع ۲، آگرکان) و آنزیم‌های مسئول تجزیه ماتریکس (مانند ADAMTS-5 و متالوپروتئینازهای ماتریکس [MMPها]) را تولید می‌کنند. تهاجم استخوان از طریق غضروف کلسیفیه رخ می‌دهد، و فاکتور رشد آندوتلیال عروق (VEGF) و سایر مولکول‌ها آغازگر آن هستند.

کندروسیت‌های مفصل، احتمالاً بر اثر آسیب اکسیداتیو مزمن، دستخوش کاهش و وابسته به سن در ظرفیت سازندگی خویش می‌شوند اما در عین حال توان خویش در تولید مدیاتورهای التهاب‌زا و آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس را حفظ می‌کنند (یافته‌هایی که مشخصه یک فنوتیپ ترش‌حی در سنین پیری هستند). این کندروسیت‌ها قادر به حفظ هوموستاز^۳ بافتی (مثلاً به دنبال صدمات با ماهیت مکانیکی یا التهابی) نیستند. بدین ترتیب، با افزایش سن، غضروف بر اثر صدمات جزئی که گاه شخص متوجه آنها نمی‌شود (شامل

TIMP^۱)، تحت کنترل قرار می‌گیرند. فاکتورهای رشد نیز بخشی از این شبکه پیچیده هستند، و BMP-2 و فاکتور رشد ترانسفورمان β نقش برجسته‌ای در تحریک پیدایش استئوفیت‌ها بازی می‌کنند. اگرچه غضروف مفصلی سالم تا حدی به دلیل وجود مهارگرهای روند رگ‌زایی (موجود در غضروف) فاقد رگ است، ولی بیماری با تهاجم رگ‌های خونی از استخوان زیرین به درون غضروف و تکثیر رگ‌ها درون سینوویوم مشخص می‌شود. این فرایند تحت تأثیر تولید فاکتور رشد آندوتلیال عروق (VEGF)^۲ در غضروف و استخوان قرار دارد. همراه این رگ‌های خونی اعصاب نیز وارد می‌شوند که می‌توانند عصب‌دهی حس درد را تأمین کنند.

1- tissue inhibitor of metalloproteinase
2- vascular endothelial growth factor
3- homeostasis: تعادل، ثبات، هم‌ایستایی

صدماتی که بخشی از فعالیت‌های روزمره‌اند، به‌سادگی آسیب می‌بیند.

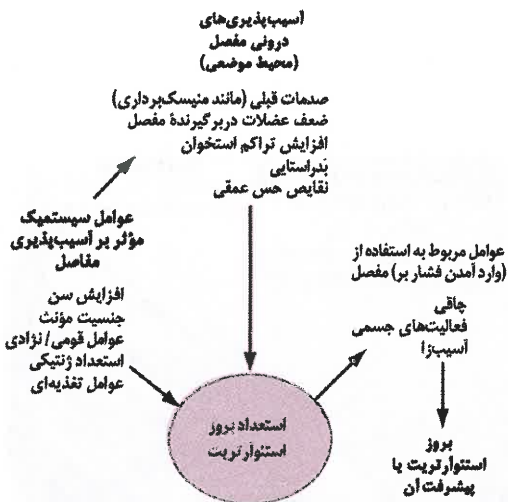
غضروف OA با موارد زیر مشخص می‌شود: اتمام تدریجی موجودی (ذخیره) آگراکان، از هم باز شدن بافت سخت و کشیده^۱ ماتریکس کلاژنی، و از دست رفتن کلاژن نوع ۲. این تغییرات موجب آسیب‌پذیری فزاینده غضروف می‌شوند، که خشکی (سختی) انعطاف‌پذیر خویش را از دست می‌دهد.

عوامل خطر ساز

آسیب‌پذیری مفصل و بار (فشار)^۲ وارد بر مفصل دو عامل مهمی هستند که در پیدایش OA نقش دارند. از یک سو، یک مفصل آسیب‌پذیر که حفاظ‌هایش کارکرد مناسبی ندارند می‌تواند با میزان جزئی بار وارده (شاید حتی میزانی که در خلال فعالیت‌های روزمره یافت می‌شود)، مبتلا به OA شود. از سوی دیگر، در یک مفصل جوان با حفاظ‌های کارآمد و با کفایت، برای ایجاد بیماری لازم است یک صدمه شدید حاد یا باری بیش از حد برای مدتی طولانی [به مفصل] وارد شود. عوامل خطر ساز برای OA را می‌توان برحسب تأثیرشان بر آسیب‌پذیری مفصل یا بار وارده درک کرد (شکل ۴-۳۹۴).

عوامل خطر ساز سیستمیک

سن قوی‌ترین عامل خطر ساز برای OA است. شواهد رادیوگرافیک OA در افراد با سن کمتر از ۴۰ سال نادرند؛ اما، در برخی از مفاصل، مانند پنجه دست، OA در بیش از ۵۰٪ اشخاص بالای ۷۰ سال پدید می‌آید. بالا رفتن سن از طریق چندین مکانیسم آسیب‌پذیری مفصل را افزایش می‌دهد. اگرچه در غضروف جوان بار دینامیک (پویای) وارد بر مفاصل ساخت ماتریکس غضروف توسط کندروسیت‌ها را تحریک می‌کند، اما غضروف پیر به این محرک‌ها کمتر واکنش نشان می‌دهد. غضروف، تا حدی به دلیل این ناتوانی در ساخت ماتریکس در پاسخ به بار وارده، با افزایش سن نازک می‌شود، و هرچه غضروف نازک‌تر باشد فشار تنش بالاتری را در لایه‌های قاعده‌ای‌اش تحمل می‌کند و در معرض خطر بیشتری از نظر آسیب قرار دارد. پیری هم‌چنین موجب می‌شود حفاظ‌های اصلی مفصل در موارد بیشتری نارسایی پیدا کنند. عضلاتی که مفصل را در بر می‌گیرند، با افزایش



شکل ۴-۳۹۴ عوامل خطر ساز برای استئوآرتریت

یا در آسیب‌پذیری (استعداد) مفصل نقش دارند (عوامل سیستمیک یا عوامل موجود در محیط موضعی مفصل)، یا این که از طریق باری که بر مفصل وارد می‌کنند خطر را افزایش می‌دهند. معمولاً ترکیبی از افزایش بار وارده و عوامل استعداد از جهت ایجاد بیماری یا پیشرفت آن مورد نیاز است.

سن ضعیف‌تر می‌شوند و نیز با سرعت کمتری به تکانه‌های وارده واکنش نشان می‌دهند. سرعت درون‌ده اعصاب حسی با افزایش سن کاهش می‌یابد، و بدین ترتیب حلقه پس‌خورد گیرنده‌های مکانیکی به سوی عضلات و تاندون‌ها (که با کشیدگی^۳ و موقعیت^۴ آنها در ارتباط است)، آهسته‌تر عمل می‌کند. لیگامان‌ها با افزایش سن کشیدگی پیدا می‌کنند، و توان آنها در جذب (استهلاک) تکانه‌ها کاهش می‌یابد. این عوامل هماهنگ با هم عمل می‌کنند و آسیب‌پذیری مفاصل پیر را نسبت به OA افزایش می‌دهند.

زنان پیر در معرض خطر بالای OA در کلیه مفاصل هستند، و این خطر با نزدیک شدن به دهه ششم زندگی بروز می‌کند. اگرچه فقدان هورمون بر اثر یائسگی ممکن است در پیدایش این خطر نقش داشته باشد، ولی درباره آسیب‌پذیری منحصر به فرد زنان پیر در مقایسه با مردان نسبت به OA شناخت اندکی وجود دارد.

۱- بافت محکم و در هم تنیده

2- loading

۴-position: وضع قرارگیری

۳-tension: تنش، کشیده شدن

ناهنجاری تکاملی ناشایع که در رحم یا دوران کودکی روی می‌دهند (دیس‌پلازی مادرزادی، بیماری لِگ-پرتس^۱، و لغزش اپی‌فیز سر فمور)، موجب برهم‌ریختگی آناتومی مفصل هیپ در کودک می‌شوند که اغلب در آینده به OA می‌انجامد. دیس‌پلازی استابولوم (شکل خفیفی از دررفتگی مادرزادی) عمدتاً دختران را مبتلا می‌کند، در حالی که سایر ناهنجاری‌ها بیشتر پسران را مبتلا می‌کنند. بسته به شدت ناهنجاری‌های آناتومیک، OA هیپ در دوران نوجوانی (ناهنجاری‌های شدید) یا میانسالی (ناهنجاری‌های خفیف) پدید می‌آید.

صدمات شدید وارد بر مفصل نیز می‌توانند ناهنجاری‌هایی آناتومیک ایجاد کنند که مفصل را مستعد ابتلا به OA می‌کنند. برای نمونه، یک شکستگی درون سطح مفصل اغلب موجب OA در مفاصلی می‌شود که در غیر این صورت بیماری در آنها نادر می‌بود (مانند مچ پا و مچ دست). نکروز آواسکولار می‌تواند به کلاپس (برهم‌روایی) استخوان مرده در سطح مفصلی بینجامد، که موجب بی‌نظمی‌های^۵ آناتومیک و OA بعدی می‌شود.

پارگی ساختمان‌های متشکل از لیگامان‌ها و غضروف فیبری که از مفاصل حفاظت می‌کنند، مانند لیگامان صلیبی قدامی و منیسک در زانو و لایروم^۶ در هیپ، می‌تواند به OA زودرس بینجامد. پارگی منیسک با بالا رفتن سن شایع‌تر می‌شود و در صورت مزمن بودن غالباً بدون علامت است، اما موجب آسیب غضروف مجاور و تسریع استئوآرتریت می‌شود. حتی صدماتی که هرگز تشخیص خاصی را در فرد مبتلا مطرح نکرده‌اند، می‌توانند خطر OA را افزایش دهند. برای نمونه، در موارد تحت بررسی توسط فرامینگام، در مردان با سابقه صدمه شدید زانو (ولی بدون جراحی) خطر OA بعدی زانو ۳/۵ برابر بود.

یک منشأ دیگر ناهنجاری آناتومیک ناهم‌ردیفی^۷ در سطح مفصل است (شکل ۵-۳۹۴). این عامل در زانو، که تکیه‌گاه طولی‌ترین بازوی اهرمی در بدن است، بهتر از همه

توارث و ژنتیک

OA یک بیماری با قابلیت توارث بالا است، اما میزان توارث‌پذیری آن برحسب مفصل فرق می‌کند. پنجاه درصد OA پنجه دست و هیپ در جامعه قابل انتساب به وراثت است (یعنی، وجود بیماری در سایر اعضای خانواده). اما، بخش توارث‌پذیر OA زانو حداکثر ۳۰٪ است، و برخی مطالعات دلالت بر آن دارند که وراثت اصلاً نقشی در آن ندارد. اگرچه در بسیاری از اشخاص مبتلا به OA مفاصل متعدد درگیر هستند، اما این فنوتیپ «OA فراگیر»^۸ به ندرت به ارث می‌رسد و بیشتر یکی از پیامدهای پیری است.

شواهد نوظهور نشانگر جهش‌هایی ژنتیکی هستند که خطر بالایی ابتلا به OA را در بر دارند؛ جهشی که بیش از بقیه تکرار (تکثیر) شده است، یک پلی‌مورفیسم درون ژن فاکتور شماره ۵ رشد و تمایز (GDF5)^۹ است. این پلی‌مورفیسم میزان GDF5 را کاهش می‌دهد؛ تأثیر اصلی GDF5 بر شکل مفصل است، و ژن‌های مستعدکننده OA احتمالاً از طریق تأثیرشان بر تکامل (نمو) و شکل مفصل خطر پیدایش بیماری را افزایش می‌دهند.

ملاحظات جهانی



OA هیپ در چین و مهاجرین از چین به ایالات متحده نادر است. اما، میزان شیوع OA زانو در چینی‌ها دست‌کم برابر با (اگر نگوئیم بیش از) سفیدپوستان ایالات متحده است، و OA زانو یک علت عمده ناتوانی^۳ در چین، به ویژه در مناطق روستایی، است. تفاوت‌های آناتومیک مفصل هیپ در چینی‌ها و سفیدپوستان ممکن است مسئول بخش عمده تفاوت در میزان شیوع OA هیپ نزد آنان باشند، و شیوع استعداد آناتومیک به پیدایش OA در مفاصل هیپ سفیدپوستان بالاتر است. نرخ OA هیپ در اشخاص آفریقایی (ولی نه آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار) نیز بسیار پایین است.

عوامل خطر ساز در محیط مفصل

برخی از عوامل خطر ساز از طریق تأثیر موضعی بر محیط مفصل، آسیب‌پذیری مفصل را افزایش می‌دهند. برای نمونه، با پیدایش تغییراتی در آناتومی مفصل، بار وارد بر مفصل دیگر به طور یکنواخت در سطح مفصل پخش نمی‌شود، بلکه افزایشی در فشار محلی (کانونی) پدید می‌آید. در هیپ، سه

1- generalized OA

2- growth & differentiation factor 5

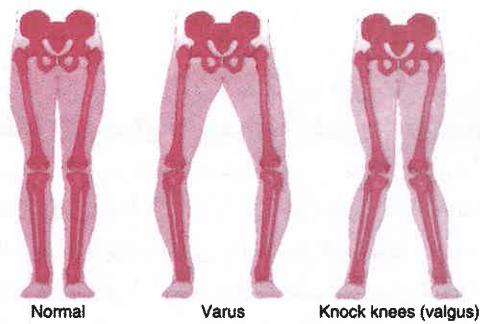
۳- از کار افتادگی

4- Legg-Perthes dis.

۵- منظور ناهمواری‌ها است - مترجم.

۶- labrum: لبه استابولوم. حلقه‌ای از غضروف فیبری متصل به لبه استابولوم استخوان هیپ، که عمق حفره آن را افزایش می‌دهد - مترجم.

۷- malalignment: پدراستایی، قرارگیری در امتداد نامناسب



شکل ۵-۳۹۴ دو نوع ناهمردیفی اندام در سطح

فروتنال: واروس، که در آن فشار بر سطح کمپارتمان میدیال مفصل زانو اعمال می‌شود، و والگوس، که موجب وارد آمدن فشار بیش از حد به کمپارتمان لاترال زانو می‌شود.

جا مورد بررسی قرار گرفته است. زانوهای واروس^۱ (ساق پای کمانی) مبتلا به OA در معرض خطر بسیار بالای از دست رفتن غضروف در کمپارتمان^۲ میدیال (داخلی) زانو هستند، در حالی که ناهمردیفی والگوس^۳ (زانوهای خمیده به داخل^۴) زمینه را برای از دست رفتن سریع غضروف در کمپارتمان لاترال (خارجی) فراهم می‌کند. ناهمردیفی از طریق افزایش فشار [وارد] بر یک منطقه محلی (کانونی) غضروف، این تأثیر را اعمال می‌کند (در نتیجه تأثیر فوق، آن ناحیه غضروف دچار ازهم‌گسستگی و تحلیل می‌شود). شواهدی مبنی بر آن وجود دارند که ناهمردیفی در زانو نه تنها موجب از دست رفتن غضروف می‌شود، بلکه باعث صدمه استخوان زیرین می‌شود و ضایعاتی در مغز استخوان ایجاد می‌کند که در MRI دیده می‌شوند. ناهمردیفی در زانو اغلب چنان افزایش شدیدی در فشار (تنش) کانونی درون زانو ایجاد می‌کند (همان‌گونه که تأثیرات مخرب آن بر استخوان زیر غضروف نشانگر آن هستند) که زانوهای به‌شدت ناهمردیف، صرف نظر از وضعیت سایر عوامل خطر ساز، ممکن است محکوم به بدتر شدن باشند.

ضعف در عضلات چهارسر که زانو را در بر می‌گیرند، خطر پیدایش OA دردناک زانو را افزایش می‌دهد.

در بیمارانی مبتلا به OA زانو حس عمقی^۵ در عرض زانوها مختل است، و این امر می‌تواند زمینه را برای پیشرفت بیشتر بیماری نزد آنان فراهم کند. نقش استخوان به عنوان

یک ضربه‌گیر برای بار وارده به خوبی مشخص نشده است، ولی اشخاص با چگالی بالای استخوان در معرض خطر بالای OA هستند؛ این امر دلالت بر آن دارد که مقاومت استخوان نسبت به ضربه [وارده] در حین استفاده از مفصل می‌تواند در پیدایش بیماری نقش داشته باشد.

عوامل مربوط به بار وارد بر مفصل

چاقی هنگام ایستادن بر روی یک پا، فشاری که زانو بر اثر وزن بدن تحمل می‌کند سه تا شش برابر می‌شود. هرگونه افزایش وزن می‌تواند توسط این عامل تشدید و تقویت شود؛ بدین ترتیب، در اشخاص سنگین‌وزن حین راه رفتن نیروی بیش از حدی بر زانو وارد می‌شود. چاقی یک عامل خطر ساز کاملاً شناخته‌شده و قوی برای پیدایش OA زانو و، در حد کمتر، هیپ است. چاقی مقدم بر پیدایش بیماری است و فقط نتیجه بی‌حرکی (عدم فعالیت) این بیماران نیست. چاقی در زنان نسبت به مردان عامل خطر ساز قوی‌تری برای بیماری است، و در زنان رابطه وزن با خطر بیماری خطی است، به نحوی که هر افزایشی در وزن با افزایش متناسب در خطر [ابتلا] همراه است. کاهش وزن در زنان خطر پیدایش بیماری نشان‌دهار را کم می‌کند. نه تنها چاقی یک عامل خطر ساز برای OA در مفاصل تحمل‌کننده وزن است، بلکه در اشخاص چاق نشانه‌های بیماری از شدت بیشتری برخوردارند.

تأثیر چاقی بر پیدایش و پیشرفت بیماری عمدتاً از طریق افزایش بار وارده در مفاصل تحمل‌کننده وزن که در اشخاص سنگین‌وزن پدید می‌آید، اعمال می‌شود. با این حال، ارتباط متعادل چاقی با افزایش خطر OA پنجه دست دلالت بر آن دارد که ممکن است یک عامل متابولیک سیستمیک در جریان خون اشخاص چاق وجود داشته باشد که بر خطر ابتلا به بیماری نیز تأثیر دارد.

استفاده مکرر از مفصل و ورزش

دو گونه استفاده مکرر از مفصل وجود دارد: استفاده شغلی، و فعالیت‌های بدنی‌ای که در اوقات فراغت به انجام می‌رسند. کارگرانی که به عنوان بخشی از حرفه‌شان برای سالیان

1- varus

3- valgus

5- proprioception

4- knock-knees

۲-بخش

در آن به صورت غیریکتواخت (شکل ۶-۳۹۴) رخ می‌دهد.

پس از وارد آمدن یک صدمه به غضروف، کندروسیت‌ها دستخوش میتوز می‌شوند و خوشه‌هایی تشکیل می‌دهند. اگرچه فعالیت متابولیک این خوشه‌های کندروسیتی بالا است، ولی اثر خالص این فعالیت پیشبرد اتمام موجودی^۲ پروتئوگلیکان در ماتریکس پیرامون کندروسیت‌ها است. دلیل این امر آن است که فعالیت کاتابولیک بیش از سازندگی است. با گسترش بیماری، ماتریکس کلاژنی صدمه می‌بیند، بارهای منفی پروتئوگلیکان‌ها در معرض قرار می‌گیرند و غضروف بر اثر اتصال (جذب) یونی به مولکول‌های آب تورم پیدا می‌کند. از آنجا که پروتئوگلیکان‌ها در غضروف صدمه‌دیده دیگر در تماس نزدیک با یکدیگر واقع نمی‌شوند، بنابراین غضروف مانند زمانی که سالم بود پس از وارد آمدن بار واجهش^۴ پیدا نمی‌کند، و بدین ترتیب غضروف مستعد صدمه^۵ بیشتر می‌شود. کندروسیت‌ها در سطح (لایه) قاعده‌ای غضروف دستخوش آپتوز می‌شوند.

با از دست رفتن غضروف تغییراتی در استخوان زیر غضروفی پدید می‌آیند. استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها در صفحه^۱ استخوانی زیر غضروفی، درست زیر غضروف، بر اثر تحریک فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها، فعال می‌شوند. تشکیل استخوان یک ضخیم‌شدگی و سختی (خشکی) در صفحه^۲ زیر غضروفی پدید می‌آورد که حتی پیش از زخم برداشتن غضروف روی می‌دهد. ضربه (آسیب) به استخوان در حین وارد آمدن بار بر مفصل ممکن است عامل اصلی و اولیه‌ای باشد که این واکنش استخوانی را به پیش می‌برد، و بهبود جراحی (شامل ترک‌های ریز^۳) سختی (خشکی) ایجاد می‌کند. در بیماری پیشرفته، مناطق کوچک نکرز استخوانی معمولاً در مفاصل وجود دارند. هم‌چنین مرگ استخوان می‌تواند ناشی از [وارد آمدن] ضربه به استخوان همراه با قطع شدن (برش) ریزرگ‌ها باشد، که موجب قطع تغذیه عروقی برخی از مناطق استخوان می‌شود. در حاشیه (لبه) مفصل، نزدیک مناطق از دست رفتن

متمادی کارهای تکراری انجام می‌دهند، در معرض خطر بالای پیدایش OA در مفاصلی هستند که از آنها مکرراً استفاده می‌کنند. برای نمونه، کشاورزان در معرض خطر بالای OA هیپ قرار دارند، و نرخ OA در زانو و مهره‌ها در میان معدن‌کاران بالا است. کارگرانی که شغل‌شان مستلزم خم‌کردن مکرر زانو یا بلندکردن یا حمل بارهای سنگین است، دارای نرخ بالایی از OA زانو هستند. یک دلیل آن که چرا کارگران به بیماری مبتلا می‌شوند آن است که در خلال روزهای طولانی کاری عضلات آنها ممکن است به تدریج خسته و فرسوده شوند و دیگر به صورت حفاظ‌هایی مؤثر برای مفصل عمل نکنند.

عموماً به افراد توصیه می‌شود که یک شیوه زندگی پرفعالیت را بپذیرند و بررسی‌های درازمدت درباره ورزش ارتباط ثابت و منسجمی را میان ورزش و خطر OA در اکثر افراد نشان نداده‌اند. با این حال، افرادی که از پیش مفاصل آسیب‌دیده دارند، ممکن است با پرداختن به انواع خاصی از ورزش خود را در معرض خطر بیشتری [برای پیدایش OA] قرار دهند. برای نمونه، افرادی که از پیش صدمات شدید دیرپا (متداوم) در زانو دارند، در معرض خطر بالای OA پیش‌رونده زانو به عنوان پی‌آمد دویدن قرار دارند. افزون بر این، در مقایسه با غیردوندگان، دوندگان زنده (دوندگان حرفه‌ای و اعضای تیم‌های المپیک) در معرض خطر بالای OA زانو و هیپ هر دو قرار دارند. سرانجام، اگرچه کسانی که به صورت تفریحی می‌دوند در معرض خطر بالاتری برای OA زانو نیستند، ولی مطالعات نشان می‌دهند که در این افراد خطر بیماری هیپ تا حدی افزایش می‌یابد.

آسیب‌شناسی

آسیب‌شناسی OA نشانگر شواهد درگیری بسیاری از ساختمان‌های مفصلی در این بیماری است. در غضروف در آغاز بیماری بی‌نظمی (ناهمواری) و فیبریلایسیون^۱ سطحی دیده می‌شود. با پیشرفت بیماری، ساییدگی‌های کانونی در آنجا پدید می‌آیند، و این ساییدگی‌ها در نهایت رو به پایین به سمت استخوان زیرین گسترش می‌یابند. با پیشرفت بیشتر بیماری، ساییدگی غضروف رو به استخوان گسترش می‌یابد و بخش بزرگتری از سطح مفصل را در بر می‌گیرد، حتی اگرچه OA یک بیماری کانونی^۲ باقی‌میمانده و از دست رفتن غضروف

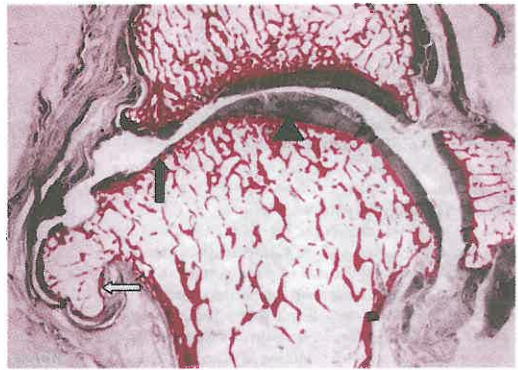
۱- fibrillation: تغییرات دژنراتیو اولیه OA، که با نرم شدن غضروف مفصلی و تشکیل شکاف‌های عمومی در بین گروهی از باخته‌های غضروفی مشخص می‌شود - مترجم.

2- focal

۳- به پایان رسیدن ذخیره، به ته رسیدن

۴- to bounce back: پس جستن، بالا جستن

5- microcracks



شکل ۶-۳۹۴ تغییرات آسیب‌شناختی

استئوآرتریت در یک مفصل انگشت پا. به از دست رفتن گیربکتنواخت غضروف (نوک پیکان در مقایسه با پیکان توپر)، افزایش ضخامت پوشش استخوان زیر غضروفی (پیکان توپر)، و استئوفیت (پیکان توخالی) توجه کنید.

آسیب‌شناسی OA در همه بخش‌های مفصل یکسان نیست. برای نمونه، در مفاصل پنجه دست با OA شدید، غالباً ساییدگی‌های غضروفی در مرکز مفصل وجود دارند که احتمالاً بر اثر فشار استخوانی از سمت مقابل مفصل ایجاد شده‌اند.

بلورهای قلیایی فسفات کلسیم و دی‌هیدرات پیروفسفات کلسیم در بررسی میکروسکوپی در بیشتر مفاصل مبتلا به OA پیشرفته وجود دارند. نقش آنها در غضروف مبتلا به استئوآرتریت نامشخص است، ولی رهایی آنها از غضروف به درون فضای مفصلی و مایع مفصلی احتمالاً آغازگر التهاب سینوویال است، که می‌تواند - به نوبه خود - موجب رهایی آنزیم‌ها شود و روند تحریک گیرنده‌های درد را آغاز کند.

خاستگاه‌های درد

به دلیل آن‌که غضروف فاقد عصب است، از دست رفتن غضروف در یک مفصل با درد همراه نیست. بنابراین، درد در OA احتمالاً از ساختمان‌های خارج از غضروف منشأ می‌گیرد. ساختارهای عصب‌دار در مفصل عبارتند از سینوویوم، لیگامان‌ها، کپسول مفصل، عضلات، و استخوان زیر غضروفی. بیشتر این ساختارها در رادیوگرافی قابل رؤیت نیستند، و شدت تغییرات رادیوگرافیک در OA همبستگی ضعیفی با شدت درد دارد.

براساس مطالعات MRI در زانوهای استئوآرتریتی که موارد با و بدون درد را با هم مقایسه می‌کنند و نیز براساس مطالعاتی که مناطق حساسیت نسبت به لمس را در مفاصل بی‌حس نشده مشخص می‌کنند، خاستگاه‌های احتمالی درد عبارتند از التهاب سینوویال، افزونی‌های مفصلی، و ایم مغز استخوان. سینوویت نه چندان شدیدی در بسیاری از، ولی نه همه، مفاصل استئوآرتریتی پدید می‌آید. برخی از مفاصل مبتلا سینوویت ندارند، در حالی که در سایر مفاصل التهاب سینوویال با شدتی در حدود آنچه در آرتریت روماتوئید (فصل ۳۸۰) دیده می‌شود وجود دارد. وجود سینوویت در MRI با حضور و شدت درد زانو همبستگی دارد. کشیدگی کپسول بر اثر وجود مایع در مفصل رشته‌های گیرنده درد را در آنجا تحریک کرده، موجب پیدایش درد می‌شود. افزایش بار وارد بر مفصل به صورت کانونی، به عنوان بخشی از بیماری، نه

غضروف، استئوفیت‌ها شکل می‌گیرند. استئوفیت‌ها به صورت زوائدی (رویش‌هایی) از غضروف جدید پدید می‌آیند، و با تهاجم نوروواسکولار (ورود رگ‌ها و اعصاب استخوان به این ناحیه) این غضروف استخوانی می‌شود. استئوفیت‌ها یک شاه‌علامت رادیوگرافیک مهم OA هستند. در مفاصل ناهم‌ردیف، استئوفیت‌ها در سمتی از مفصل که در معرض بیشترین بار (فشار) وارده است رشد بیشتری پیدا می‌کنند (مثلاً، در زانوهای واروس، استئوفیت‌ها در سمت مدیال بیشتر رشد می‌کنند).

سینوویوم مایعات لغزنده‌سازی تولید می‌کند که فشار تنشی را در خلال حرکت به حداقل می‌رسانند. در مفاصل سالم، سینوویوم متشکل از لایه ناپیوسته واحدی مملو از چربی و حاوی دو نوع سلول (ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها) است، اما در OA، سینوویوم گاه می‌تواند خیزدار و ملتهب شود. ماکروفاژها از اطراف (محیط) به درون بافت مهاجرت می‌کنند، و سلول‌های پوششی سینوویوم تکثیر می‌یابند. آنزیم‌های مترشحه از سینوویوم ماتریکس غضروف را که از سطح غضروف جدا شده است، هضم می‌کنند.

تغییرات پاتولوژیک دیگری نیز در کپسول (که کشیدگی پیدا می‌کند، خیزدار می‌شود، و می‌تواند فیبروتیک شود)، رخ می‌دهند.



شکل ۷-۳۹۴ رادیوگرافی زانوی مبتلا به

استخوان‌آتریت بخش مدیال. به نازک‌شدگی فضای مفصلی در فقط سمت مدیال مفصل (پیکان سفید)، اسکروز استخوان در کمپارتمان مدیال که شواهد ضخیم‌شدگی قشر (کورتکس) استخوان را پدید می‌آورد (پیکان سیاه)، و استئوفیت‌ها در بخش مدیال استخوان ران (مثلث سفید) توجه کنید.

(مانند پارگی منیسک) باشند و نیاز به ارزیابی دارند. در زانو‌ها، درد همراه با فعالیت‌هایی که نیازمند فلکسیون زانو هستند، مانند بالا رفتن از پله‌ها و برخاستن از روی صندلی، اغلب از کمپارتمان پاتلوفمورال^۱ زانو منشأ می‌گیرد؛ این کمپارتمان تا زمانی که زانو به اندازه حدود ۳۵ درجه خم نشده باشد، به صورت فعال تا نمی‌شود.^۱

OA شایع‌ترین علت درد مزمن زانو در اشخاص بالای ۴۵ سال است، اما تشخیص‌های افتراقی آن زیادند. در صورت وجود خشکی صبحگاهی طولانی‌مدت و ابتلای بسیاری از مفاصل دیگر، آتریت التهابی محتمل است. بورسیت به فراوانی در اطراف زانو و هیپ رخ می‌دهد. معاینه فیزیکی باید بر این نکته متمرکز باشد که آیا حساسیت^{۱۱} بر روی خط مفصلی (در پیوستگاه دو استخوان که حول آن مفصل تا می‌شود) قرار دارد یا خارج از آن. بورسیت غازی، در ناحیه مدیال و دیستال نسبت به زانو، یک علت بسیار شایع

تنها به غضروف صدمه می‌زند، بلکه احتمالاً به استخوان زیرین نیز آسیب وارد می‌کند. در نتیجه، اِدم مغز استخوان در MRI پدیدار می‌شود؛ از نظر هیستولوژیک، این ادم نشانگر وجود ترک‌های ریز و جوشگاه است، که پیامدهای ضربه (trauma) هستند. این ضایعات می‌توانند رشته‌های گیرنده درد استخوان را تحریک کنند. همچنین، فشار هموستازی درون استخوان در OA بالا می‌رود، و افزایش فشار خود می‌تواند رشته‌های گیرنده درد را تحریک و درد ایجاد کند.

درد می‌تواند از خارج مفصل (شامل بورس‌های نزدیک مفاصل) نیز منشأ بگیرد. خاستگاه‌های شایع درد که نزدیک زانو قرار دارند، عبارتند از بورسیت غازی^۱ و سندرم نوار ایلئوتیبیال^۲.

اشخاص مبتلا به درد OA مزمن ممکن است به عنوان عارضه بیماری دچار تغییراتی در دستگاه عصبی شوند؛ این تغییرات کنترل‌های مهاري بر حس درد و توزیع آن را کاهش می‌دهند. این امر می‌تواند موجب ایجاد آلودینی^۳ و هیپرالژزی^۴ در برخی از بیماران مبتلا به OA شود.

تظاهرات بالینی

درد مفصل در OA وابسته به فعالیت است. درد در خلال یا درست پس از استفاده از مفصل پدید می‌آید و سپس به تدریج فروکش می‌کند. نمونه‌های آن عبارتند از درد زانو یا هیپ با بالا یا پایین رفتن از پله‌ها، درد در مفاصل تحمل‌کننده وزن هنگام راه رفتن، و، برای OA پنجه دست، درد پس از آشپزی. در اوایل بیماری درد حالت دوره‌ای دارد و اغلب پس از یک یا دو روز استفاده بیش از حد از یک مفصل مبتلا پدید می‌آید (مانند یک شخص مبتلا به OA زانو که به دنبال یک راه‌پیمایی طولانی‌مدت، به مدت چند روز درد احساس می‌کند). با پیشرفت بیماری درد مداوم می‌شود و حتی به تدریج شب‌هنگام به صورت آزارنده در می‌آید.^۵ خشکی مفصل مبتلا می‌تواند بارز و مشخص باشد، اما خشکی صبحگاهی معمولاً کوتاه‌مدت (کمتر از ۳۰ دقیقه) است.

در زانو‌ها ممکن است پیچیدگی (پیچش^۶) رخ دهد، که تا حدی ناشی از ضعف عضلانی است که از روی مفصل می‌گذرند. نشانه‌های مکانیکی، مانند پیچیدگی، گیرکردن^۷، یا قفل‌شدگی^۸ همچنین می‌توانند نشانگر یک اختلال داخلی

1- anserine bursitis

2- iliotibial band syn.

3- allodynia

4- hyperalgesia

۵- یعنی جلوی خواب بیمار را می‌گیرد - مترجم.

۶- buckling: تاب برداشتن

۷- catching: نگه داشته شدن، گرفتارشدگی

8- locking

۹- کشککی - رانی

۱۰- خم بر نمی‌دارد

11- tenderness

درد مزمن زانو است که ممکن است به تخریب گلوکوکورتیکوئید پاسخ دهد. درد شبانه شدید در غیاب OA پیشرفته یک بررسی کامل (workup) جداگانه را می‌طلبد. در صورت وجود درد هیپ، OA را می‌توان از روی فقدان چرخش رو به داخل^۱ در حرکت پاسیو تشخیص داد، و درد محدود به منطقه‌ای در سمت خارجی (لاترال) مفصل هیپ معمولاً نشانگر وجود بورسیت تروکانتری است.

در بررسی بیماران مبتلا به OA هیچ آزمون خونی به طور روزمره و معمول الزام ندارد، مگر آن که نشانه‌ها و علائم بر آرتريت التهابی دلالت داشته باشند. آزمایش مایع سینوویال اغلب از نظر تشخیصی از رادیوگرافی سودمندتر است. اگر شمار سلول‌های سفید در مایع سینوویال بیش از ۱۰۰۰ در میکرولیتر باشد، آرتريت التهابی یا نقرس یا نقرس کاذب محتمل هستند؛ دو بیماری آخر را از روی وجود بلورها نیز می‌توان تشخیص داد.

رادیوگرافی برای ارزیابی درد مزمن پنجه دست و هیپ که تصور می‌شود ناشی از OA باشد الزام دارد، زیرا بدون رادیوگرافی‌های تأییدکننده^۲ تشخیص غالباً نامعلوم است. در صورت وجود درد زانو، اگر نشانه‌ها یا علائم برای OA تبیین نباشند یا اگر درد زانو پس از آغاز درمان مؤثر باقی بماند، رادیوگرافی باید انجام شود. در OA، یافته‌های رادیوگرافیک (شکل ۷-۳۹۴) همبستگی ضعیفی با وجود و شدت درد دارند. به علاوه، در اوایل بیماری رادیوگراف‌ها ممکن است طبیعی باشند، زیرا برای تشخیص از دست رفتن غضروف و سایر یافته‌های زودرس حساسیت ندارند.

اگرچه MRI می‌تواند شدت پاتولوژی در یک مفصل مبتلا به استئوآرتريت را نشان دهد، ولی به عنوان بخشی از بررسی کامل تشخیصی الزام ندارد. یافته‌هایی مانند پارگی منیسک و ضایعات غضروف و استخوان در بیشتر بیماران مبتلا به OA در زانو پدید می‌آیند، اما تقریباً هرگز مستلزم تغییر درمان نیستند.

مفصل، و سستی (شلی) و ناپایداری [مفصل] هستند، درمان OA هر یک از این اختلالات را مورد توجه قرار می‌دهد. درمان جامع از یک رویکرد چندزویه‌ای تشکیل شده است که شامل اجزای غیردارویی و دارویی است.

بیماران با نشانه‌های خفیف و متناوب ممکن است فقط نیازمند اطمینان‌بخشی (قوت قلب دادن) یا درمان‌های غیردارویی باشند. بیماران با درد مستمر ناتوان‌کننده احتمال دارد نیازمند درمان غیردارویی و دارویی هر دو باشند.

درمان‌های OA زانو کامل‌تر از درمان‌های OA هیپ یا پنجه دست یا بیماری در سایر مفصل‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بنابراین، با وجود آن که اصول درمان برای OA در کلیه مفصل‌ها یکسانند، ولی ما در زیر بر درمان OA زانو تمرکز خواهیم کرد و توصیه‌های خاصی را برای بیماری در سایر مفصل‌ها مورد توجه قرار خواهیم داد (به ویژه اگر آنها با توصیه‌های مربوط به بیماری زانو متفاوت باشند).

درمان غیردارویی

از آنجا که OA یک بیماری است که به صورت مکانیکی^۳ پدید می‌آید، سنگ بنای درمان آن عبارت است از تغییر دادن بار وارد بر مفصل دردناک و بهبود کارکرد حفاظ‌های مفصل، به نحوی که آنها بتوانند بار را بهتر در سطح مفصل پخش کنند. روش‌های کاهش بار کانونی وارد بر مفصل عبارتند از:

۱. پرهیز از فعالیت‌هایی که بار زیادی بر مفصل وارد می‌کنند، که پیدایش درد نشانگر آنها است؛
۲. بهبود قدرت و آمادگی (تناسب) عضلاتی که مفصل را در بر می‌گیرند، به منظور بهینه‌سازی کارکردشان؛ و
۳. رفع بار وارد بر مفصل، چه از راه توزیع مجدد (بازپخش) بار درون مفصل با استفاده از یک بریس^۴ یا آتل^۵ و چه از راه رفع بار وارد بر مفصل در حین فعالیت‌های تحمل‌کننده وزن^۶ با استفاده از عصا یا چوب زیربغل^۷.

درمان استئوآرتريت

اهداف درمان OA عبارتند از تسکین درد و به حداقل رساندن از دست رفتن کارکرد فیزیکی. به همان نسبت که درد و از دست رفتن کارکرد پیامدهای التهاب، ضعف در سطح

1- internal rotation

۳- طبق اصول مکانیکی

۲- مسجّل کننده

۴- brace: پست، تسمه نگه‌دارنده

5- splint

۶- مانند ایستادن و راه رفتن - مترجم.

7- crutch

نخست این که قدرت [عضله] با افزایش سن کاهش می‌یابد. دوم این که با کم شدن تحرک آتروفی عضلانی ناشی از عدم استفاده پدید می‌آید. سوم این که بیماران مبتلا به OA دردناک زانو یا هیپ نحوه راه رفتن شان^۲ را به گونه‌ای تغییر می‌دهند که بار وارد بر مفصل مبتلا را کاهش دهند، و این امر میزان استفاده از عضله را بیشتر کاهش می‌دهد. چهارم این که ممکن است «مهار آرترورژن^۳» پدید آید، که طی آن انقباض عضلات دربرگیرنده مفصل توسط یک قوس پس خورد عصبی آوران که از کپسول مفصلی متورم و کشش یافته^۴ منشأ می‌گیرد، مهار می‌شود؛ این امر جلوی دستیابی به حداکثر قدرت ارادی [عضله] را می‌گیرد. از آنجا که قدرت و آمادگی (تناسب) مکفی عضله برای حفاظت از مفصل جنبه حیاتی دارند، ضعف در عضله‌ای که یک مفصل مبتلا را در بر می‌گیرد مفصل را بیشتر مستعد صدمه بعدی و درد می‌کند. شدت ضعف یک همبستگی قوی با شدت درد مفصل و میزان محدودیت فیزیکی دارد. یکی از اجزای اصلی درمان OA عبارت است از بهبود کارکرد عضلات پیرامون مفصل.

مطالعات نشان داده‌اند که برای OA زانو و هیپ، ورزش درد را کاهش می‌دهد و کارکرد فیزیکی را بهبود می‌بخشد. بیشتر برنامه‌های ورزشی مؤثر از تمرینات **هوازی و/یا استقامتی**^۵ تشکیل شده‌اند؛ مورد دوم بر تقویت عضلات دربرگیرنده مفصل متمرکز است. ورزش‌ها به احتمال مؤثر هستند، به ویژه اگر عضلات را برای فعالیت‌های روزمره شخص تمرین دهند. از انجام فعالیت‌هایی که درد را در مفصل افزایش می‌دهند باید پرهیز شود، و برنامه ورزشی باید برای هر فرد به طور جداگانه تنظیم شود تا بهترین کارایی به دست آید. ورزش‌های دامنه حرکت، که عضلات را تقویت نمی‌کنند، و ورزش‌های ایزومتریک که عضلات را تقویت می‌کنند (اما نه از طریق دامنه حرکت)، احتمالاً به خودی خود مؤثر نیستند. ورزش‌های کم‌ضربه، شامل تمرینات هوازی آبی^۶ و استقامت (مقاومت) در آب^۷، غالباً بهتر از

ساده‌ترین درمان مؤثر برای بسیاری از بیماران پرهیز از فعالیت‌هایی است که موجب درد می‌شوند. برای نمونه، در یک بیمار میانسال که پیمودن یک مسیر طولانی نشانه‌های OA زانو را در او پدید می‌آورد، شکلی از فعالیت تحمل‌کننده وزن که فشار کمتری [بر مفصل] وارد می‌کند، ممکن است کلیه نشانه‌ها را برطرف کند. در یک بیمار مسن که گردش (قدم‌زدن) روزانه‌اش در سربالایی‌ها و سرازیری‌ها موجب درد زانو می‌شود، تغییر مسیر گردش به منطقه‌ای بدون سربالایی و سرازیری می‌تواند نشانه‌های بیمار را برطرف کند.

هر پوند وزن وارد بر زانو را سه تا شش برابر افزایش می‌دهد. کاهش وزن ممکن است تأثیری به همان نسبت فزاینده [در جهت معکوس] داشته باشد و بار (فشار) را از روی زانو و هیپ هر دو بردارد و احتمالاً درد را در این مفاصل برطرف کند.

در مفاصل پنجه دست که به OA مبتلایند، تخته‌بندی (آتل‌گذاری) با ایجاد محدودیت در حرکت، غالباً درد را در بیمارانی که در آنان عمدتاً قاعده انگشت شست گرفتار است، به حداقل می‌رساند. بار وارد بر مفاصل تحمل‌کننده وزن مانند زانو و هیپ را می‌توان با استفاده از یک عصا در دست مقابل سمت مفصل مبتلا (که بخشی از وزن را تحمل می‌کند)، رفع کرد. یک فیزیوتراپیست می‌تواند نحوه بهینه استفاده از عصا را به بیمار آموزش دهد، و باید اطمینان حاصل کند که عصا بهترین ارتفاع را برای رفع بار وارد بر مفصل داشته باشد. چوب زیر بغل یا راهبر^۱ می‌تواند عملکرد مفید مشابهی داشته باشد.

ورزش درد ناشی از استئوآرتریت در زانو یا هیپ در خلال فعالیت‌های تحمل‌کننده وزن موجب فقدان فعالیت و تحرک ناکافی می‌شود، و از آنجا که OA تا این حد شایع است، بی‌تحرکی حاصله مسئله‌ای است که با بهداشت عمومی سروکار دارد و خطر بیماری قلبی-عروقی و چاقی را افزایش می‌دهد. ظرفیت هوازی (آئروبیک) در بیشتر افراد مسن مبتلا به OA نشانه‌دار زانو پایین (بدتر از سایر افراد هم‌سن) است.

پیدایش ضعف در عضلاتی که مفاصل مبتلا به استئوآرتریت را در بر می‌گیرند، دلایل متعددی دارد.

۱-walker: وسیله‌ای برای راه بردن و حرکت دادن بیمار

۲-گام برداشتن

3- arthrogenous inhibition

۵- مقاومتی

۴- تحت کشیدگی، کشیده شده

6- water aerobics

آبی^۱ و استقامت (مقاومت) در آب^۲، غالباً بهتر از ورزش‌های حاوی بار ضربه‌ای^۳ (مانند دویدن یا تمرین روی تردمیل^۴)، توسط بیماران تحمل می‌شوند. بیمار باید به یک کلاس ورزشی یا یک درمانگر که می‌تواند برنامه‌ای مختص همان فرد طراحی کند ارجاع شود، و سپس می‌توان یک برنامهٔ جداگانه و مختص فرد طراحی کرد تا توسط وی در خانه اجرا شود. علاوه بر برنامه‌های ورزشی معمول و مرسوم، تای چی^۵ می‌تواند برای OA زانو مفید باشد. با این حال، هیچ‌گونه شواهد محکمی مبنی بر آن جود ندارند که ورزش درمانی در بیماران مبتلا به OA پنجهٔ دست سودمند است.

تداوم ورزش [از سوی بیمار] برای مدتی طولانی مشکل و چالش اصلی در تجویز این برنامه است. در بررسی بر روی بیماران مبتلا به OA زانو که به درمان با ورزش علاقه‌مند بودند، یک‌سوم تا بیش از یک‌دوم بیماران در عرض ۶ ماه ورزش را متوقف کردند. کمتر از ۵۰٪ بیماران پس از یک سال به ورزش منظم و مرتب ادامه می‌دادند. قوی‌ترین نکته‌ای که استمرار ورزش از سوی بیمار را پیش‌گویی می‌کند، سابقهٔ قبلی ورزش موفقیت‌آمیز توسط شخص است. پزشکان باید در هر ویزیت درمانگاهی مجدداً بر نقش ورزش تأکید و آن را تجویز کنند، به بیمار در شناسایی موانع ورزش مستمر کمک کنند، و زمان‌های مناسب برای انجام ورزش به صورت روزمره را مشخص کنند. ترکیب ورزش با محدودیت دریافت کالری و کاهش وزن در کاستن درد بسیار مؤثر است.

اصلاح ناهمردیفی ناهمردیفی در سطح فرونتال (واروس - والگوس) فشار وارد بر مفصل را در حدّ قابل توجهی افزایش می‌دهد، که می‌تواند به پیشرفت بیماری و درد و ناتوانی بینجامد (**شکل ۵-۳۹۴**). اصلاح ناهمردیفی، چه از طریق جراحی و چه با استفاده از پریس، می‌تواند در اشخاصی که زانوهایشان ناهمردیف هستند درد را برطرف کند. ناهمردیفی با گذشت سالیان متمادی به عنوان پیامدی از تغییرات تدریجی آناتومیک مفصل و استخوان پدید می‌آید، و اصلاح آن غالباً بسیار چالش‌برانگیز است. یک روش عبارت است از استفاده از یک پریس متناسب^۶، که زانوی مبتلا به استئوآرتریت

که اغلب حالت واروسی دارد را در بر می‌گیرد و با اعمال فشار والگوسی در سطح زانو مسیر (راستای) آن را اصلاح می‌کند. متأسفانه، بسیاری از بیماران تمایلی به استفاده از پریس اصلاح‌گر راستای زانو ندارند؛ به علاوه، در بیماران با پاهای چاق پریس ممکن است بر اثر استفاده لیز بخورد (لغزش پیدا کند) و تأثیر اصلاح‌گرش را از دست بدهد. کاربرد پریس در بیمارانی که مایل به استفاده از آن هستند و می‌توانند آن را به صورت صحیح بپوشند و نیز در آنانی که پریس روی مفصل‌شان لغزش نمی‌یابد، مورد دارد.

سایر روش‌های اصلاح ناهمردیفی در سطح زانو عبارتند از به‌کارگیری ابزارهای ارتوتیک^۷ در کفش. بدبختانه، اگرچه آنها ممکن است در اصلاح راستای زانو تا حدی مؤثر باشند، ولی بررسی‌های انجام‌شده تاکنون برای ابزار ارتوتیک گوه‌ای لاترال نسبت به گوه‌های دارونما^۸ تأثیری نشان نداده‌اند.

درد حاصل از کمپارتمان پاتلوفمورال زانو می‌تواند ناشی از خم‌شدن (انحراف) کشکک یا ناهمردیفی کشکک باشد که بر اثر آن کشکک در شیار (ناودان) تروکلئار^۹ فمور به سمت خارج یا داخل حرکت می‌کند. مشخص شده است که استفاده از یک پریس جهت اصلاح راستای کشکک، یا نواربندی کشکک جهت برگرداندن (بازپس‌کشیدن) آن به درون شیار تروکلئار^{۱۰} یا کاهش [میزان] انحراف آن، در مقایسه با نواربندی دارونما^{۱۱} در بررسی‌های بالینی، درد [کمپارتمان] پاتلوفمورال را کاهش می‌دهد. اما، بیماران ممکن است عمل نواربندی را دشوار ببینند، و تحریک پوستی ناشی از نوار شایع است. پریس‌های تجاری^{۱۲} کشکک می‌توانند یک راه‌حل باشند، اما شواهد مبنی بر کارایی آنها آنقدر نیستند که بتوانند مبنای تجویز آنها قرار گیرند.

اگرچه تأثیر روکش‌های (پاپوش‌های) نیوپرن^{۱۳} بر

1- water aerobics

2- water resistance

۳- ورزش‌های برضربه

4- treadmill: چرخ روان

5- tai chi

۶- پا اندازه مناسب

7- orthotics

8- placebo wedges

9- trochlear groove

10- trochlear sulcus

۱۱- یعنی نواربندی که به صورت دارونما (placebo) انجام می‌شود و در اصلاح راستا نقشی ندارد - مترجم.

۱۲- باجنبة تجارتي

13- neoprene

NSAID های خوراکی دارای اثرات جانبی قابل ملاحظه و متداولی هستند، که شایع‌ترین آنها سمیت بخش فوقانی دستگاه گوارش (شامل سوءهاضمه، تهوع، نفخ، خونریزی گوارشی، و بیماری زخم) است. نزد حدود ۳۰-۴۰٪ بیماران اثرات جانبی بخش فوقانی دستگاه گوارش (GI) از چنان شدتی برخوردارند که قطع دارو الزام می‌یابد. جهت به حداقل رساندن خطر اثرات جانبی گوارشی ناشی از داروهای غیراستروئیدی، بیماران نباید از دو NSAID همزمان با هم استفاده کنند و باید دارو را پس از غذا مصرف کنند؛ اگر خطر مذکور بالا باشد، بیماران باید از یک داروی محافظ معده (مانند یک مهارگر پمپ پروتون) استفاده کنند. برخی از داروهای خوراکی خاص نسبت به بقیه خطر کمتری برای معده دارند، که از میان آنها می‌توان به سالیسیلات‌های غیرآستیل و نابومتون^۱ اشاره کرد. اثرات جانبی گوارشی مهم NSAID ها می‌توانند در بیمارانی روی دهند که از نشانه‌های مربوط به بخش فوقانی دستگاه گوارش شکایتی ندارند. در یک مطالعه که بر روی بیمارانی صورت گرفت که به دلیل خونریزی گوارشی بستری شده بودند، ۸۱٪ آنان فاقد نشانه‌های هشداردهنده بودند.

به دلیل نرخ بالای رویدادهای قلبی - عروقی ناشی از مهارگرهای سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) و برخی از NSAID های متداول مانند دیکلوفناک، بسیاری از این داروها گزینه‌های درمانی درازمدت مناسبی برای افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت (به ویژه آنانی که در معرض خطر بالای بیماری قلبی یا سکته مغزی قرار دارند)، نیستند. "انجمن قلب آمریکا" دریافت است که روفکوکسیب^۲ و همهٔ مهارگرهای دیگر COX-2 خطر بالایی را به بیمار تحمیل می‌کنند، اگرچه دوزهای پایین سیکلکوکسیب^۳ (کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در روز) ممکن است با خطر بالایی همراه نباشند. تنها NSAID متداول که به نظر می‌رسد از نظر قلبی - عروقی بی خطر باشد ناپروکسن است، اما این دارو سمیت گوارشی دارد.

NSAID ها اثرات جانبی شایع دیگری نیز دارند، شامل تمایل به ایجاد اِدم، به دلیل قطع (مهار) تغذیهٔ خونی آوران گломروول‌های کلیه توسط پروستاگلاندین و،

کشیده شوند که زانو را بپوشانند درد را کاهش می‌دهند، ضمن آن که استفاده از آنها آسان است و در میان بیماران متداول هستند. دلیل تأثیر درمانی آنها بر درد نامشخص است.

در بیماران مبتلا به OA زانو، طب سوزنی در مقایسه با سوزن زنی به صورت دارونما تا حدی درد را برطرف می‌کند و می‌تواند یک درمان کمکی (جنبی) باشد.

درمان دارویی

اگرچه رویکردهای غیردارویی سنگ بنای درمان OA را تشکیل می‌دهند، ولی درمان دارویی نقش کمکی مهمی در آن دارد. داروهای موجود به صورت خوراکی، موضعی، یا درون مفصلی تجویز می‌شوند.

استامینوفن، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID ها)، و مهارگرهای COX-2

استامینوفن (پاراستامول) داروی ضد درد انتخابی اولیه برای بیماران مبتلا به OA زانو، هیپ، یا پنجهٔ دست است. برای برخی از بیماران مهار نشانه‌های بیماری کافی است، و در این موارد می‌توان از داروهای سمی‌تر مانند NSAID ها پرهیز کرد. استامینوفن با دوز تا ۱ گرم ۳ بار در روز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (جدول ۱-۳۹۴).

NSAID ها متداول‌ترین داروها برای درمان درد ناشی از استئوآرتریت هستند. آنها می‌توانند به صورت موضعی یا خوراکی تجویز شوند. در مطالعات بالینی، NSAID ها در مقایسه با دوز بالای استامینوفن تقریباً ۳۰٪ بهبود بیشتر در درد ایجاد می‌کنند. تعداد اندکی از بیماران درمان‌شده با NSAID بهبود قابل ملاحظه‌ای در درد تجربه می‌کنند، در حالی که سایرین بهبود اندکی پیدا می‌کنند. در آغاز، NSAID ها باید به صورت موضعی یا خوراکی «در صورت نیاز» تجویز شوند، زیرا اثرات جانبی آنها با دوزهای متناوب پایین از شیوع کمتری برخوردارند. اگر مصرف گاه‌گاهی دارو به اندازهٔ کافی مؤثر نباشد، درمان روزانه الزام دارد، و یک دوز ضدالتهابی باید برگزیده شود (جدول ۱-۳۹۴). به بیماران باید یادآوری کرد که ایبوپروفن و آسپرین با دوز پایین را همزمان با هم مصرف نکنند تا جلوی تداخلات دارویی گرفته شود.

1. nabumetone

2- rofecoxib

3- celecoxib

درمان	میزان مصرف	ملاحظات
استامینوفن	تا ۱ گرم سه بار در روز	نیمه عمر وارفارین را افزایش می‌دهد. برای احتیاط از سمیت کبدی، اطمینان حاصل کنید که بیمار در حال دریافت سایر درمان‌های حاوی استامینوفن نیست.
NSAID های خوراکی و مهارگرهای COX-2	۵۰-۳۷۵ mg، دو بار در روز	همراه با غذا مصرف شوند. افزایش خطر انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی برای برخی از NSAID ها و به ویژه مهارگرهای COX-2 وجود دارد. با نرخ بالای اثرات جانبی گوارشی، شامل زخم و خونریزی، همراهند. بیماران در معرض خطر بالای اثرات جانبی گوارشی باید یک مهارگر پمپ پروتون یا میزوپروستول* نیز دریافت کنند. هنگامی که این داروها همراه با اسید استیل سالیسیلیک مصرف می‌شوند، خطر اثرات جانبی یا خونریزی گوارشی افزایش می‌یابد. آنها هم‌چنین می‌توانند موجب خیز و نارسایی کلیوی شوند.
NSAID های موضعی	۴g، چهار بار در روز (برای زانو، پنجه دست)	روی مفصل بمالید. اثرات جانبی سیستمیک اندک هستند. تحریک پوست شایع است.
ایبوپروفن	۸۰-۶۰۰-۳۰۰ mg، دو بار در روز	اثرات جانبی شایع عبارتند از گیجی (سباهی رفتن چشم: dizziness)، خواب‌آلودگی، تهوع یا استفراغ، خشکی دهان، یبوست، احتباس ادراری، و خارش. دبرسیون تنفسی و دستگاه عصبی مرکزی ممکن است رخ دهد.
کاپسایسین (capsaicin)	۰.۰۲۵-۰.۰۷۵٪، ۳-۴ بار در روز	پماد ۰.۰۲۵-۰.۰۷۵٪، ۳-۴ بار در روز می‌تواند غشاهای مخاطی را تحریک کند.
تزریقات درون مفصلی		
استروئیدها		
هیالورونان‌ها	هر ۳-۵ هفته یک بار، بسته به نوع فرآورده	درد خفیف تا متوسط در محل تزریق. درباره کارایی دارو اختلاف نظر وجود دارد.

* بیماران در معرض خطر بالا عبارتند از افراد دارای سابقه رویدادهای گوارشی، اشخاص ≤ 60 سال، و اشخاصی در حال دریافت گلوکوکورتیکوئید. مطالعات نشانگر کارآیی مهارگرهای پمپ پروتون و میزوپروستول در پیشگیری از زخم و خونریزی بوده‌اند. میزوپروستول با میزان بالایی از اسهال و کرامپ (گرفتگی) همراه است؛ بنابراین، جهت کاهش نشانه‌های گوارشی ناشی از NSAID، مهارگرهای پمپ پروتون بیشتر [از میزوپروستول] مورد استفاده قرار می‌گیرند.

طریق پوست، غلظت پلاسمایی آن به مراتب پایین‌تر از زمانی است که همان میزان از دارو به صورت خوراکی یا تزریقی تجویز شود. با این حال، هنگامی که این داروها به صورت موضعی در نزدیکی یک مفصل سطحی (زانو، پنجه دست، اما نه هیپ) مورد استفاده قرار می‌گیرند، دارو می‌تواند در بافت‌های مفصل مانند سینوویوم و غضروف یافت شود. نتایج بررسی‌های مربوطه متغیر بوده‌اند اما عموماً نشان داده‌اند که NSAID های موضعی اندکی کمتر از داروهای خوراکی تأثیر دارند، اما میزان اثرات جانبی گوارشی و سیستمیک آنها نیز بسیار کمتر است.

به دلایل مشابه، تمایل به نارسایی برگشت‌پذیر کلیه. فشار خون ممکن است در برخی از بیماران تحت درمان با NSAID تا حدی افزایش یابد. NSAID های خوراکی نباید در مبتلایان به بیماری کلیوی مرحله IV یا V مصرف شوند، و در مبتلایان به بیماری مرحله III نیز باید با احتیاط مصرف شوند.

NSAID ها را می‌توان به صورت یک ژل یا محلول موضعی درآورد (همراه با یک ماده شیمیایی دیگر که میزان نفوذ دارو به درون سد پوست را افزایش می‌دهد و یک پماد NSAID ایجاد می‌کند). پس از جذب دارو از

ترکیبات، در مقایسه با دارونما، درد را در اشخاص مبتلا به بیماری برطرف می‌کنند.

بهترین [روش] درمان غیرجراحی برای OA غالباً از طریق آزمون و خطا به دست می‌آید، و هر بیمار به درمان‌های خاصی واکنش‌های ایدیوسنکراتیک نشان می‌دهد. هنگامی که درمان‌های طبی با شکست روبه‌رو شده‌اند و در بیمار افت غیرقابل‌قبولی در کیفیت زندگی و ناتوانی و درد مداوم یافت می‌شود، دست‌کم برای OA زانو و هیپ آرتروپلاستی تام مفصل الزام دارد.

جراحی

برای OA زانو اعمال جراحی مختلفی وجود دارند. پس از آن که مطالعات راندومیزه معطوف به ارزیابی روش دبریدمان و لاواژ از طریق آرتروسکوپي نشان دادند که کارایی این عمل در رفع درد یا ناتوانی بیش از جراحی ساختگی (کاذب) یا عدم درمان نیست، مقبولیت آن کاهش یافته است. حتی نشانه‌های مکانیکی مانند پیچیدگی^۱، که در مبتلایان به OA زانو بی‌نهایت شایعند، به دبریدمان از طریق آرتروسکوپي پاسخ نمی‌دهند. اگرچه در پارگی حاد منیسک (که در آن نشانه‌هایی مانند قفل‌شدگی و درد حاد زانو آشکارا از نظر زمانی مربوط به آن آسیب زانو هستند که موجب پارگی شده است) برداشت منیسک از طریق آرتروسکوپي ضرورت دارد، ولی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برداشت ناکامل منیسک در افراد مبتلا به OA و پارگی نشانه‌دار منیسک موجب رفع درد زانو یا بهبود کارکرد آن نمی‌شود.

در بیماران مبتلا به OA زانو محدود به کمپارتمان مدیال، اعمال جراحی که راستای زانو را اصلاح و بدین ترتیب بار وارد بر بخش مدیال را کم می‌کنند، می‌توانند درد را برطرف کنند. این اعمال عبارتند از استئوتومی بخش بالایی تی‌بیا، که طی آن تی‌بیا درست زیر کف تی‌بیا شکانده و در راستای صحیح قرار داده می‌شود تا بار بر کمپارتمان لاترال که بیمار نیست وارد شود، و جایگزینی (تعویض) یک کمپارتمان همراه با اصلاح راستا. هر یک از این جراحی‌ها می‌تواند پیش از آن که بیمار به تعویض کامل زانو نیاز پیدا کند، درد او را برای سال‌ها برطرف کند.

متأسفانه، پمادهای NSAID هنگام مالیده‌شدن بر روی پوست اغلب تحریک موضعی ایجاد می‌کنند، که شامل قرمزی، سوزش یا خارش نژد تا ۴۰٪ بیماران است (به جدول ۱-۳۹۴ رجوع کنید).

تزریقات درون مفصلی: گلوکوکورتیکوئیدها و اسید

هیالورونیک از آنجا که التهاب سینوویال احتمالاً یک علت عمده درد در بیماران مبتلا به OA است، درمان‌های ضدالتهابی موضعی که به صورت درون مفصلی تجویز می‌شوند می‌توانند در رفع درد، دست‌کم به صورت گذرا، مؤثر باشند. تزریقات گلوکوکورتیکوئیدی از چنین تأثیری برخوردارند، ولی پاسخ مربوطه متفاوت است (برخی از بیماران به کاهش اندکی در درد دست می‌یابند، در حالی که در دیگران درد برای چندین ماه برطرف می‌شود). تزریقات گلوکوکورتیکوئیدی برای غلبه بیمار بر حملات حاد شعله‌وری درد مفیدند، و اگر بیمار همزمان به OA و بیماری ناشی از رسوب بلور، به ویژه بلورهای دی‌هیدرات پیروفسفات کلسیم (فصل ۳۹۵) مبتلا باشد، ممکن است بسیار الزام داشته باشند. شواهدی مبنی بر آن وجود ندارند که تزریقات مکرر گلوکوکورتیکوئید درون مفصل خطرناک هستند.

تزریق اسید هیالورونیک می‌تواند برای درمان نشانه‌های OA زانو و هیپ تجویز شود، ولی درباره این که آیا تأثیر آن بیش از دارونما است یا خیر، اختلاف نظر وجود دارد (جدول ۱-۳۹۴).

سایر رده‌های دارویی و فراورده‌های غذایی

در بیماران مبتلا به OA علامت‌دار زانو یا هیپ که پاسخ مکفی به درمان‌های بالا نداده‌اند و مایل به انجام آرتروپلاستی تام مفصل یا نامزد آن نیستند، ضد دردهای اپیوئید تا حدی تأثیر داشته‌اند و می‌توانند مورد آزمایش قرار گیرند. برنامه‌های سامان‌دهی [بیماری] با اپیوئید و گزینش بیمار از اهمیت حیاتی برخوردارند. یک گزینه دیگر مصرف دولوکستین است، که در OA از خویش تا حدی کارایی نشان داده است.

دستورالعمل‌های اخیر عدم استفاده از گلوکوزامین یا کوندرویتین را برای OA توصیه می‌کنند. مطالعات وسیع مورد حمایت همگان نتوانسته‌اند نشان دهند که این

نقرس و سایر آرتروپاتی‌های ناشی از بلور

۳۹۵

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

کاربرد میکروسکوپ با نور پلاریزه در خلال آنالیز مایع سینوویال در سال ۱۹۶۱ توسط مکاریتی و هولاند و کاربرد بعدی سایر تکنیک‌های کریستالوگرافیک از قبیل مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، آنالیز عنصری با استفاده از پراکنش انرژی^۱، و روش تفرق پرتو x، امکان آن را برای پژوهشگران فراهم کرده‌اند که نقش انواع مختلف میکروکریستال‌ها [شامل اورات منوسدیم (MSU)، پیروفسفات کلسیم (CPP)، آپاتیت کلسیم (آپاتیت)، و اگزالات کلسیم (CaOx)] را در ایجاد آرتریت یا پری‌آرتریت حاد یا مزمن تعیین کنند. رویدادهای بالینی که ناشی از رسوب MSU، CPP، آپاتیت، و CaOx هستند، شباهت‌های بسیار و در عین حال تفاوت‌های مهمی با هم دارند. به دلیل تشابه تظاهرات بالینی این اختلالات در اغلب موارد، انجام آنالیز مایع سینوویال برای تشخیص نوع بلور موجود باید مورد تأکید قرار گیرد. مطالعه با میکروسکوپ پلاریزه به‌تنهایی می‌تواند بیشتر بلورهای معمول را مشخص کند؛ اما، آپاتیت یک مورد استثناء است. اسپیراسیون و آنالیز افزون نیز در ارزیابی احتمال وجود عفونت اهمیت دارند. غیر از تشخیص (هویت) ارگانیزم‌ها یا مواد میکروکریستالی اختصاصی، ویژگی‌های مایع سینوویال در بیماری‌های ناشی از بلور غیراختصاصی هستند، و مایع سینوویال می‌تواند ماهیت التهابی یا غیرالتهابی داشته باشد. بدون شناسایی بلور، این بیماری‌ها می‌توانند با آرتریت روماتوئید یا سایر انواع آرتریت اشتباه شوند. فهرستی از تظاهرات عضلانی - استخوانی احتمالی آرتریت ناشی از بلور، در جدول ۳۹۵-۱ ارائه شده است.

سرانجام، هنگامی که در بیمار مبتلا به OA زانو یا هیپ روش‌های درمان طبی با شکست روبه‌رو می‌شوند و درد باقی می‌ماند و نیز محدودیت‌هایی در عملکرد فیزیکی وجود دارند که کیفیت زندگی را مختل می‌کنند، بیمار باید جهت آرتروپلاستی تام زانو یا هیپ ارجاع شود. اینها اعمال جراحی بسیار کارآمدی هستند که در اکثریت عمده بیماران درد را برطرف می‌کنند و کارکرد فرد را بهبود می‌بخشند، اگرچه میزان موفقیت در جایگزینی هیپ بیش از زانو است. در حال حاضر میزان شکست (عدم موفقیت) در هر دو عمل تقریباً ۱٪ در سال است، اگرچه این میزان در بیماران چاق بیشتر است. شانس موفقیت جراحی در مراکزی که در آنجا سالانه دستکم ۲۵ عمل از این نوع انجام می‌شوند یا اگر عمل توسط جراحانی صورت گیرد که سالانه تعداد زیادی عمل جراحی انجام می‌دهند، بیشتر است. [انتخاب زمان تعویض زانو یا هیپ اهمیت حیاتی دارد. اگر بیمار سالیان متعددی درد کشیده باشد تا آن که عملکردش افت قابل توجهی یافته باشد (همراه با ضعف عضلانی شدید)، وضعیت عملکرد پس از جراحی ممکن است در حد دیگری بهبود نیابد که در مرحله‌ای زودتر از سیر بیماری‌شان تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند.

بازسازی غضروف پیوند کندروسیت در OA خود را کارآمد نشان نداده است، شاید به این دلیل که OA شامل پاتولوژی در [اصول] مکانیک مفصل است، که با پیوند کندروسیت اصلاح نمی‌شود. همچنین، آرتروپلاستی خراشی^۱ (کندروپلاستی) از نظر کارایی در OA به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است، ولی به‌جای غضروف هیالین صدمه‌دیده غضروف فیبری تولید می‌کند. هر دوی این روش‌های جراحی جهت بازسازی و تجدید بنای غضروف مفصلی، در مراحل اولیه بیماری (هنگامی که ناهمردیفی مفصل و بسیاری از سایر ناهنجاری‌های غیرغضروفی که مشخصه OA هستند، هنوز پدید نیامده‌اند)، بیشتر احتمال دارد که مؤثر باشند.

1- abrasion arthroplasty

2- energy-dispersive elemental analysis

بسیاری از رویدادها ممکن است آرتریت نقرسی حاد را ایجاد کنند: پرخوری، ضربه، جراحی، مصرف بیش از حد اتانول، درمان با داروهای هیپواوریمییک، و بیماری‌های داخلی و خیم مانند سکت قلبی و سکت مغزی.

پس از بسیاری از حملات حاد تک‌مفصلی یا کم‌مفصلی، درصدهای بیماران مبتلا به نقرس ممکن است دچار یک سینوویت غیرقرینه مزمن شوند، که این امکان را پدید می‌آورد که بیماری با آرتریت روماتوئید اشتباه گردد (فصل ۳۸۰). در موارد کمتر، آرتریت نقرسی مزمن تنها تظاهر بیماری خواهد بود و، در موارد نادرتر، بیماری به صورت فقط رسوبات توفوسی اطراف مفصلی در غیاب سینوویت بروز خواهد کرد. زنان فقط ۲۰-۵٪ کلیه بیماران مبتلا به نقرس را تشکیل می‌دهند. بیشتر زنان مبتلا به آرتریت نقرسی در دوران پس از یائسگی قرار دارند و مسن هستند، مبتلا به استئوآرتریت و فشار خون شریانی بالا هستند که موجب نارسایی خفیف کلیوی می‌شود، و معمولاً در حال دریافت دیورتیک هستند. نقرس در دوران پیش از یائسگی نادر است. چند مورد خانوادگی از نقرس زودرس^۲ در زنان جوان ناشی از کاهش میزان پاکسازی کلیوی اورات و نارسایی کلیوی توصیف شده‌اند.

تشخیص آزمایشگاهی

حتی اگر نمای بالینی بیماری به شدت مطرح‌کننده نقرس باشد، بهتر آن است که تشخیص مفروض توسط آسیراسیون سوزنی مفصل مبتلا به التهاب حاد یا مزمن یا رسوبات توفوسی تأیید شود. آرتریت سپتیک حاد، بسیاری از سایر آرتریت‌های ناشی از بلور، روماتیسم عودکننده (تکرار شونده)، و آرتریت پسوریازیس ممکن است با نمای بالینی مشابه نقرس بروز کنند. در خلال حملات حاد نقرس، بلورهای سوزنی شکلی MSU معمولاً هم درون و هم بیرون سلول‌ها دیده می‌شوند (شکل ۱-۳۹۵). در زیر میکروسکوپ نوری با نور پلاریزه جبران‌شده، این بلورها دارای خاصیت انکسار مضاعف^۳ روشن و فاقد کشیدگی (دنباله) هستند. شمار لکوسیت‌های مایع سینوویال از ۲۰۰۰ تا ۶۰,۰۰۰ در میکرولیتر افزایش می‌یابد.

1- gout

2- precocious g.

3- birefringence

تظاهرات عضلانی - استخوانی

جدول ۱-۳۹۵

آرتریت ناشی از بلور

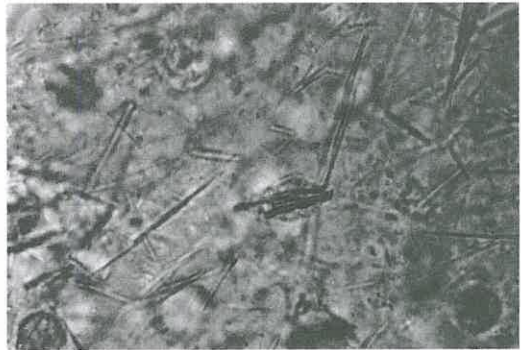
منو- با پلی آرتریت حاد	آرتروپاتی‌های تخریبی
بورسیت	آرتریت التهابی مزمن
تاندینیت	آرتریت ستون مهره‌ای
آنتزیت	انواع خاص استئوآرتریت
رسوبات توفوسی	سندرم تونل کاربال

نقرس

نقرس^۱ یک بیماری متابولیک است که در بیشتر موارد مردان میانسال تا مسن و زنان یائسه را مبتلا می‌کند. این بیماری حاصل افزایش ذخیره (حوضچه) اورات بدن همراه با هیپراوریمی است، و معمولاً با آرتریت دوره‌ای حاد یا آرتریت مزمن، ناشی از رسوب بلورهای MSU در مفاصل و توفوس‌های بافت همبند، و خطر رسوب در بافت بینابینی کلیه یا تشکیل سنگ‌های کلیوی از جنس اسید اوریک (فصل ۴۳۱۰)، مشخص می‌شود.

آرتریت حاد و مزمن

آرتریت حاد شایع‌ترین تظاهر بالینی زودرس (اولیه) نقرس است. معمولاً در ابتدا فقط یک مفصل مبتلا است، ولی در دوره‌های بعدی بیماری نقرس حاد چندمفصلی می‌تواند روی دهد. مفصل متاتارسوفالانژیال نخستین انگشت پا اغلب مبتلا است، ولی مفاصل تارسال، مچ پا و زانو نیز به طور شایع مبتلا می‌شوند. به‌ویژه در بیماران مسن یا در بیماری‌های پیشرفته، مفاصل انگشتان دست ممکن است مبتلا باشند. التهاب گره‌های هپردن یا بوشارد ممکن است یکی از نخستین تظاهرات آرتریت نقرسی باشد. نخستین دوره آرتریت نقرسی حاد غالباً به صورت تورم و درد شدید مفصل در هنگام شب آغاز می‌شود. مفاصل به سرعت گرم، قرمز و نسبت به لمس حساس می‌شوند، و نمای بالینی بیماری غالباً از سلولیت تقلید می‌کند. حملات اولیه تمایل دارند که در عرض ۱۰-۳ روز خودبه‌خود فروکش کنند، و در بیشتر بیماران فواصل زمانی با طول متغیر وجود دارند که طی آنها نشانه‌ای از بیماری تا دوره بعدی بر جای نمی‌ماند.



شکل ۱-۳۹۵ بلورهای برون سلولی و درون سلولی

اورات منوسدیم (آن‌گونه که در یک آمادش تازه مایع سینوویال دیده می‌شود)، نشانگر بلورهای سوزنی و استوانه‌ای شکل با خاصیت انکسار مضاعف منفی شدید هستند (مطالعه با میکروسکوپ نوری با نور پلاریزه جبران شده: $\times 400$).

افوزیون‌ها به دلیل افزایش شمار لکوسیت‌ها کدر بنظر می‌رسند، و میزان بالای بلور گاه یک مایع مفصلی ضخیم خمیری یا گچی ایجاد می‌کند. عفونت باکتریایی می‌تواند همراه با بلورهای اورات در مایع سینوویال وجود داشته باشد؛ اگر هر گونه شک به آرتریت سپتیک وجود داشته باشد، مایع مفصلی باید کشت داده شود.

بلورهای MSU هم‌چنین اغلب می‌توانند در نخستین مفصل متاتارسوفالانژیال (MTP) و در زانوهای که مبتلا به نقرس حاد نیستند، نمودار شوند. آرتروسنتز^۱ این مفاصل یک تکنیک سودمند برای تشخیص نقرس در بین حملات است. سطح سرمی اسید اوریک در زمان حمله حاد می‌تواند طبیعی یا پایین باشد، زیرا سیتوکین‌های التهابی می‌توانند اوریکوزوریک باشند و آغاز کارآمد و مؤثر درمان هیپواوریسیمیک می‌تواند حملات بیماری را برانگیزاند. این امر ارزش تعیین سطح سرمی اسید اوریک برای تشخیص نقرس را محدود می‌کند. با وجود این، میزان اورات در سرم تقریباً همیشه در زمانی از سیر بیماری افزایش می‌یابد و استفاده از آن برای پی‌گیری سیر درمان هیپواوریسیمیک اهمیت دارد. تعیین میزان اسید اوریک در ادرار ۲۴ ساعته می‌تواند - در برخی موارد - در ارزیابی خطر پیدایش سنگ، در تشخیص تولید بیش از حد یا کاهش دفع اسید اوریک، و در

تصمیم‌گیری در این باره که آیا درمان اوریکوزوریک مناسب است یا خیر، مفید باشد (**فصل ۴۳۱e**). دفع بیش از ۸۰۰ mg اسید اوریک در ادرار ۲۴ ساعته با یک رژیم غذایی منظم و مرتب دلالت بر آن دارد که علل تولید بیش از حد پورین باید در نظر گرفته شوند. به دلیل عوارض پاتولوژیک احتمالی نقرس و سایر بیماری‌های مربوطه که نیازمند درمان هستند، و نیز به عنوان یک مرجع پایه جهت بررسی عوارض ناخواسته احتمالی درمان نقرس، تجزیه ادرار، میزان کراتینین سرم، هموگلوبین، تعداد سلول‌های سفید خون (WBC)، آزمون‌های کارکرد کبد، و میزان لیپیدهای سرم باید مورد بررسی قرار گیرند.

نماهای رادیوگرافیک تغییرات کیستیک، ساییدگی‌های با حدود مشخص همراه با حاشیه‌های اسکروتیک (غالباً همراه با لبه‌های استخوانی آویزان^۲)، و توده‌های بافت نرم، نماهای رادیوگرافیک مشخصه نقرس توفوسی مزمن پیشرفته هستند. اولتراسون، از طریق نمایش علامت کرانه دوگانه^۳ بر روی غضروف مفصلی، می‌تواند به تشخیص زودرس تر بیماری کمک کند. توموگرافی کامپیوتری (CT) با انرژی دوگانه می‌تواند نماهای خاصی را نشان دهد که وجود بلورهای اورات را مسجل می‌کنند.

درمان نقرس

آرتریت نقرسی حاد

سنگ بنای درمان در خلال یک حمله حاد عبارت از تجویز یک داروی ضدالتهابی مانند کلشی‌سین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID)، یا گلوکوکورتیکوئیدها است. NSAIDها بیش از همه در افراد فاقد بیماری‌های همزمان اضافی که وضع را بدتر می‌کنند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. هم کلشی‌سین و هم NSAIDها ممکن است به سختی توسط بیمار تحمل شوند، و مصرف آنها در سنین بالا و در صورت وجود نارسایی کلیوی و اختلالات گوارشی می‌تواند

1- arthrocentesis

۲- پیش‌آمده

3- double contour sign

طبیعی کردن سطح اسید اوریک سرم تا حد زیر $360-300 \mu\text{mol/L}$ ($6-5 \text{ mg/dL}$) جهت پیش گیری از حملات راجعه نقرس و رفع رسوبات توفوسی، اهمیت اساسی دارند و مستلزم تمایل جهت کاربرد رژیم های درازمدت هیپواوریسیمیک و داروهایی هستند که عموماً برای زندگی مورد نیازند. درمان با داروهای هیپواوریسیمیک زمانی باید در نظر گرفته شود که هیپراوریمی را نمی توان با روش های ساده (کنترل وزن بدن، رژیم غذایی با میزان پایین پورین، افزایش مصرف مایعات، محدودیت مصرف اتانول، کاهش مصرف نوشابه ها و غذاهای حاوی فروکتوز، و خودداری از مصرف دیورتیک ها) اصلاح کرد، که در بیشتر بیماران همین گونه است. اتخاذ تصمیم جهت آغاز درمان هیپواوریسیمیک معمولاً با در نظر گرفتن تعداد حملات حاد (پایین آوردن اورات می تواند پس از دو حمله مقرون به صرفه باشد)، میزان اسید اوریک سرم [پیشرفت بیماری در بیماران با میزان اسید اوریک بیش از $535 \mu\text{mol/L}$ (بیش از 9 mg/dL) در سرم سریعتر است]، اراده بیمار برای پذیرش درمان تمام عمر، یا وجود سنگ های اسید اوریکی صورت می گیرد. در هر بیماری که هم اکنون دارای توفوس یا آرتریت نقرسی مزمن است، درمان کاهنده اورات بایستی آغاز شود. داروهای اوریکوزوریک،^۱ مانند پروبنسید، می توانند در بیماران با کارکرد خوب کلیوی که اسید اوریک کمتری دفع می کنند (در حد کمتر از 60 mg در یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته)، مورد استفاده قرار گیرند. حجم ادرار باید با مصرف روزانه 1500 mL آب ثابت نگه داشته شود. پروبنسید می تواند با دوز 250 mg دو بار در روز آغاز گردد و در صورت نیاز جهت حفظ سطح اسید اوریک سرم در حد کمتر از 6 mg/dL به تدریج تا 3 g در روز افزایش داده شود. در بیماران با میزان کراتینین سرم بیش از $177 \mu\text{mol/L}$ (بیش از 2 mg/dL)، پروبنسید عموماً مؤثر نیست. این بیماران ممکن است نیازمند آلپورینول یا بنزبرومارون^۵ (که در ایالات متحده در دسترس نیست) باشند؛ بنزبرومارون یک داروی

خطرناک باشد. به کارگیری بالشتک یخ^۱ و استراحت دادن به مفاصل مبتلا می توانند سودمند باشند. کلشی سین خوراکی، اگر در مراحل اولیه حمله مورد استفاده قرار گیرد، یک درمان سنتی (مرسوم) و مؤثر است. تجویز یک قرص 0.6 میلی گرمی هر ۸ ساعت و سپس کاهش تدریجی میزان دارو یا [ابتدا] $1/2 \text{ mg}$ و به دنبال آن 0.6 mg در یک ساعت بعد و سپس تنظیم دوز روزهای بعد براساس پاسخ درمانی، رژیم های سودمندی هستند. این روش عموماً بهتر از رژیم های دوز بالاتر که پیش از این توصیه می شدند، تحمل می شود. با پیدایش نخستین علامت شلی مدفوع تجویز دارو باید دست کم به صورت موقت فوراً متوقف شود، و درمان علامتی برای اسهال باید تجویز شود. کلشی سین درون وریدی از بازار جمع آوری شده است. NSAID ها با دوز کامل ضد التهابی در تقریباً ۹۰٪ بیماران مؤثر هستند، و رفع علائم و نشانه های بیماری معمولاً در عرض ۸-۵ روز روی می دهد. مؤثرترین داروها هر یک از آنهایی هستند که نیمه عمر کوتاهی دارند و شامل ایندومتاسین ($50-25 \text{ mg}$ سه بار در روز)، ناپروکسن (500 mg دو بار در روز)، ایبوپروفن (800 mg سه بار در روز)، دیکلوفناک (50 mg سه بار در روز)، و سیلکوکسیب ([ابتدا] 800 mg و ۱۲ ساعت بعد 400 mg ، و سپس 400 mg دو بار در روز) هستند.

گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی یا درون عضلانی (IM) مانند پردنیزون ($50-30 \text{ mg}$) در روز به عنوان دوز اولیه و با کاهش تدریجی همگام با برطرف شدن حمله بیماری می توانند در نقرس چند مفصلی مؤثر باشند. در صورت ابتلای یک مفصل واحد یا تعداد اندکی از مفاصل، تزریق درون مفصلی آستونید تریامسینولون ($40-20 \text{ mg}$) یا متیل پردنیزولون ($50-25 \text{ mg}$) مؤثر بوده و به خوبی تحمل شده است. براساس شواهد اخیر مبنی بر نقش اساسی انفلامازوم و انتروکین β ($IL-1\beta$) در نقرس حاد، آناکینرا مورد استفاده قرار گرفته است، و سایر مهارگرهای $IL-1\beta$ شامل کاناکینوماب^۲ و ریلونابیت^۳، تحت بررسی قرار دارند.

درمان با داروهای هیپواوریسیمیک

مهار کامل و نهایی نقرس مستلزم اصلاح نقص زمینه ای پایه (یعنی هیپراوریمی) است. تلاش های معطوف به

1- ice pack

2- canakinumab

3- rilonacept

4- uricosuric agents

5- benzbromarone

به صورت درون وریدی معمولاً با دوز ۸mg هر دو هفته یک بار تجویز می شود و نزد تا ۵۰٪ این بیماران می تواند کاهشی قابل ملاحظه در میزان اسید اوریک سرم ایجاد کند. داروهای اوریکوزوریک جدید نیز در حال بررسی هستند.

داروهای کاهنده اورات عموماً در خلال حمله حاد آغاز نمی شوند، بلکه پس از تثبیت وضعیت بیمار و شروع دوز پایین کلسی سین جهت کاهش خطر شعله وری بیماری (که اغلب همگام با پایین آوردن میزان اورات رخ می دهد)، تجویز می شوند. پیش گیری با داروی ضد التهابی کلسی سین به میزان ۰٫۶mg یک تا دو بار در روز (همراه با داروهای هیپو اوریسیمیک) باید انجام شود، تا زمانی که بیمار به مدت ۶ ماه دارای سطح طبیعی اورات خون و فاقد حملات نقرسی باشد یا تا هر زمان که توفوس ها وجود داشته باشند. کلسی سین در بیماران دیالیزی نباید مصرف شود و در بیماران دارای بیماری کلیوی یا آنانی که مهارگرهای گلیکوپروتئین P یا CYP3A4 (مانند کلاریترومایسین) مصرف می کنند با دوز پایین تری تجویز می شود، زیرا داروهای اخیر می توانند میزان سمیت کلسی سین را افزایش دهند.

بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم (CPPD)

بیماری ژنتیکی

رسوب بلورهای پیروفسفات کلسیم (CPP) در بافت های مفصلی بیشتر در سنین پیری دیده می شود و ۱۵-۱۰٪ اشخاص ۶۵-۷۵ ساله و ۵۰-۳۰٪ اشخاص بالای ۸۵ سال را مبتلا می کند. در بیشتر موارد، این فرآیند بدون علامت است و علت CPPD مشخص نیست. از آنجا که بیش از ۸۰٪ بیماران بالای ۶۰ سال سن دارند و ۷۰٪ آنان از پیش مبتلا به یک آسیب مفصلی به علل دیگر هستند، احتمال دارد که تغییرات بیوشیمیایی در غضروف پیر یا بیمار منجر به تشکیل هسته بلور شوند. در بیماران

اوریکوزوریک دیگر است که در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی مؤثرتر است. برخی از داروهایی که برای درمان بیماری های زمینه ای همزمان شایع مورد استفاده قرار می گیرند (شامل لوزارتان^۱، فنوفیبرات، و آملودیپین)، اثرات اوریکوزوریک خفیفی دارند.

آلوپورینول (مهارگر گزانتین اکسیداز) به مراتب متداول ترین داروی هیپو اوریسیمیک مورد استفاده و بهترین دارو برای کاهش اورات سرم در بیماران با میزان بیش از حد تولید (اورات)، بیماران تشکیل دهنده سنگ اوراتی، و بیماران مبتلا به بیماری کلیوی است. این دارو را می توان با یک دوز واحد در صبح، معمولاً در ابتدا ۱۰۰mg و در صورت نیاز با افزایش میزان تا حد ۸۰۰mg، تجویز کرد. در بیماران با بیماری مزمن کلیوی، دوز آغازین آلوپورینول بایستی پایین تر باشد و براساس غلظت کراتینین سرم تنظیم گردد؛ برای نمونه، چنانچه کلیرانس کراتینین ۱۰mL در دقیقه باشد، دارو عموماً به میزان ۱۰۰mg یک روز در میان تجویز می شود. دوز دارو را می توان به تدریج افزایش داد تا به میزان مطلوب اورات (کمتر از ۶mg/dL) دست یافت. در بیمارانی که دیورتیک های تیازیدی مصرف می کنند، در بیمارانی که نسبت به پنی سیلین و آمپی سیلین حساسیت دارند، و در بیماران آسیایی که HLA-B*5801 را ظاهر می سازند، سمیت آلوپورینول به طور فزاینده ای تشخیص داده شده است. وخیم ترین اثرات جانبی عبارت اند از نکروز لیژ اپی درمی سمی^۲ مرگبار، واسکولیت سیستمیک، سرکوب مغز استخوان، هپاتیت گرانولوماتو، و نارسایی کلیوی. در بیماران با واکنش های پوستی خفیف نسبت به آلوپورینول می توان مصرف یک داروی اوریکوزوریک را دوباره مدّ نظر قرار داد، حساسیت زدایی از آلوپورینول را آزمایش کرد، یا فبوکسوستات^۳ (یک مهارگر جدید اختصاصی گزانتین اکسیداز با ترکیب شیمیایی نامرتبط و متفاوت) را تجویز نمود. فبوکسوستات با دوز ۴۰ یا ۸۰ میلی گرم یک بار در روز در ایالات متحده پذیرفته شده است و نیازی به تنظیم دوز در بیماری کلیوی خفیف تا متوسط ندارد. پگلوئیکاز^۴ یک اوریکاز پگیلاته است که برای بیمارانی که دوزهای کامل سایر داروها را تحمل نمی کنند یا به آنها پاسخ نمی دهند، هم اکنون در دسترس است. این دارو

1- losartan

2- toxic epidermal necrolysis

3- febuxostat

4. pegloticase

که بسیاری از فرآورده‌های متابولیک مختلف ممکن است باعث تشدید رسوب بلور CPP شوند (چه مستقیماً از طریق ایجاد تغییر در غضروف و چه از طریق مهار پیروفسفاتازهای غیرآلی). هیپرپاراتیروئیدی، هموکروماتوز، هیپوفسفاتازی، و هیپومیزمی، و احتمالاً میگزدم، در میان این اختلالات قرار دارند. در صورت وجود آرتریت CPPD در افراد با سن کمتر از ۵۰ سال، این اختلالات متابولیک (جدول ۲-۳۹۵) و آشکال ارثی بیماری (شامل آنهایی که در بسیاری از گروه‌های قومی تشخیص داده می‌شوند)، بایستی مدنظر باشند. مطالعات مربوط به DNA ژنومی که بر روی خویشاوندان مختلف به انجام رسیده‌اند، نشانگر یک موقعیت احتمالی نقص ژنتیکی بر روی کروموزوم ۸q یا کروموزوم ۵p در منطقه‌ای بوده‌اند که ژن مجرای غشایی پیروفسفات (ژن *ANKH*) را ظاهر می‌سازد. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، جهش‌های توصیف‌شده در ژن *ANKH* در خویشاوندان مبتلا به آرتریت CPPD می‌توانند [میزان] پیروفسفات برون‌سلولی را افزایش دهند و موجب تشکیل بلور CPP شوند. پژوهش بر روی بیماران جوانتر مبتلا به CPPD باید دربرگیرنده بررسی از نظر شواهد وجود تجمع خانوادگی بیماری و ارزیابی کلسیم، فسفر، فسفاتاز قلیایی، منیزیم، آهن، و ترانسفرین سرم باشد.

تظاهرات بالینی

آرتروپاتی CPPD ممکن است بدون علامت، حاد، تحت‌حاد یا مزمن باشد یا این‌که موجب سینوویت حادی شود که بر روی مفاصلی که به‌طور مزمن مبتلا هستند، اضافه می‌شود. آرتریت CPPD حاد در ابتدا به‌وسیله مک‌کارتی و همکاران وی «نقرس کاذب» خوانده می‌شد، و دلیل آن تشابه قابل‌ملاحظه آن به نقرس بود. سایر تظاهرات بالینی CPPD عبارت‌اند از: (۱) ارتباط با آشکال خاص استئوآرتریت یا تقویت و تشدید آنها؛ (۲) القای بیماری تخریبی شدید که در رادیوگرافی شبیه آرتریت نوروپاتیک است؛ (۳) ایجاد سینوویت متقارن مزمن، که از نظر بالینی شبیه آرتریت روماتوئید است؛ (۴) کلسیفیکاسیون دیسک‌های بین‌مهره‌ای و لیگامان‌ها

وضعیت‌هایی که با بیماری CPPD همراهند

جدول ۲-۳۹۵

سن بالا

همراهی با بیماری‌ها

هیپرپاراتیروئیدی اولیه

هموکروماتوز

هیپوفسفاتازی

هیپومیزمی

نقرس مزمن

پس از برداشت منیسک

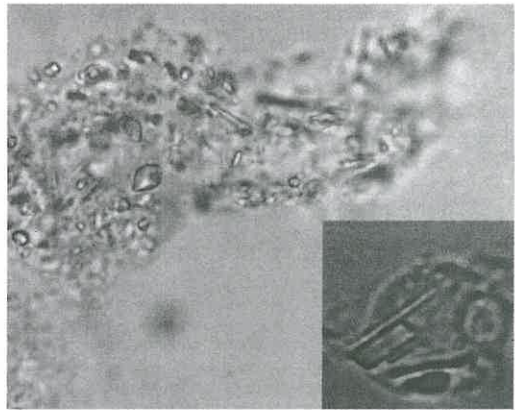
سندرم جیتلن (Gitelman's syn)

دیس‌پلازی‌های ای‌ف‌بی

مبتلا به آرتریت CPPD، افزایش تولید پیروفسفات غیرآلی و کاهش سطح پیروفسفاتازها در شیره‌های غضروفی یافت می‌شود. جهش در ژن *ANKH*، که در موارد خانوادگی و تک‌گیر بیماری هر دو توصیف شده است، می‌تواند میزان ساخت و انتقال برون‌سلولی پیروفسفات را افزایش دهد. به نظر می‌رسد که افزایش تولید پیروفسفات با تشدید فعالیت پیروفسفوهیدرولاز ATP و ۵-نوکلوئوتیداز مرتبط باشد (این آنزیم‌ها واکنش تبدیل ATP به آدنوزین و پیروفسفات را کاتالیز می‌کنند). این پیروفسفات می‌تواند با کلسیم ترکیب شود و بلورهای CPP را در وزیکول‌های ماتریکس یا روی رشته‌های کلاژن تشکیل دهد. سطح گلیکوزآمینوگلیکان‌های غضروف، که به طور طبیعی تشکیل هسته بلور را مهار و تنظیم می‌کنند، کاهش می‌یابد. فعالیت بالای آنزیم‌های ترانس‌گلوتامیناز نیز ممکن است در رسوب بلورهای CPP نقش داشته باشد.

به‌دنبال رهاشدن بلورهای CPP در فضای مفصلی، این بلورها توسط منوسیت - ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تحت فاگوسیتوز قرار می‌گیرند و، بدین‌ترتیب، آزادشدن مواد کموتاکتیک و التهابی از این سلول‌ها و (همان‌گونه که درباره بلورهای MSU صادق است) فعال‌شدگی انفلامازوم توسط آنها روی می‌دهند.

در اقلیتی از بیماران مبتلا به آرتروپاتی CPPD، ناهنجاری‌های متابولیک یا بیماری CPPD ارثی وجود دارند (جدول ۲-۳۹۵). این ارتباطات دلالت بر آن دارند



شکل ۲-۳۹۵ بلورهای درون سلولی و برون سلولی
 پیروفسفات کلسیم (CPP)، آن گونه که در یک آمادش تازه مایع سینوویال دیده می‌شود، نشانگر بلورهای مستطیلی، استوانه‌ای شکل و لوزی شکل با خاصیت انکسار مضاعف ضعیف یا بدون آن هستند (مطالعه با میکروسکوپ نوری با نور پلاریزه جبران شده).

همراه با محدودیت تحرک مهره‌ها، سندرم دندان تاجدار^۱، یا تنگی مجرای نخاعی (که بیشتر در افراد مسن دیده می‌شود)؛ و (۵) در موارد نادر، ندول‌های شبه توفوس دور مفصلی. زانو شایع‌ترین مفصلی است که در آرتروپاتی CPPD مبتلا می‌شود. سایر مناطق ابتلا عبارت‌اند از مچ دست، شانه، مچ پا، آرنج، و پنجه دست. ممکن است مفصل تامپورومانندیولار نیز مبتلا باشد. شواهد بالینی و رادیوگرافیک دلالت بر آن دارند که در دست‌کم دوسوم بیماران، CPPD چندین مفصل را در بر می‌گیرد (پلی‌آرتیکولار است). وقتی تابلوی بالینی شبیه از آن استئوآرتریت با پیشروی آهسته باشد، تشخیص ممکن است دشوار باشد. توزیع مفاصل مبتلا ممکن است سرنخهای مهمی دال بر بیماری CPPD به دست دهد. برای مثال، استئوآرتریت اولیه کمتر مفاصل متاکارپوفالانژیال، مچ دست، آرنج، شانه، یا مچ پا را مبتلا می‌کند. اگر در پرتونگاری یا سونوگرافی رسوبات رادیوچگال^۲ نقطه‌ای و/یا خطی درون منیسک‌های مفصل (که از جنس غضروف فیبری هستند) یا غضروف مفصلی هیالین (کوندروکلسینوز) دیده شوند، اطمینان از تشخیص بیماری CPPD باز هم بیشتر می‌شود.

تشخیص قطعی مستلزم نشان دادن بلورهای تیپیک لوزی شکل یا استوانه‌ای شکل (عموماً با خاصیت انکسار مضاعف ضعیف یا بدون انکسار مضاعف زیر نور پلاریزه) در مایع سینوویال یا بافت مفصلی است (شکل ۲-۳۹۵). در غیاب افوزیون مفصلی یا موارد لزوم تهیه بیوپسی سینوویال، کوندروکلسینوز دال بر احتمال CPPD است. یک مورد استثناء عبارت از کوندروکلسینوز ناشی از CaOx در برخی از بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن است.

حملات حاد آرتريت CPPD ممکن است به وسیله ضربه ایجاد شوند. کاهش سریع غلظت کلسیم سرم - همان گونه که ممکن است در بیماری‌های داخلی شدید یا پس از جراحی (به ویژه برداشت پاراتیروئید) روی دهد - نیز، می‌تواند منجر به حمله بیماری شود.

در ۵۰٪ موارد، دوره‌های التهاب ناشی از CPPD با تب خفیف و، گاه، افزایش درجه حرارت تا حد ۴۰°C (۱۰۴°F) همراه هستند. در این موارد، آنالیز مایع سینوویال همراه با کشت میکروبی، جهت رد احتمال عفونت اهمیت اساسی دارد. در حقیقت، عفونت در یک مفصل همراه با هر گونه روند رسوبی میکروکریستالی می‌تواند منجر به ریزش بلور و سینوویت متعاقب آن ناشی از بلورها یا میکروارگانیسم‌ها هر دو شود. تعداد لکوسیت‌ها در مایع سینوویال در CPPD حاد می‌تواند از چند هزار تا ۱۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر متغیر باشد، که میانگین آن حدود ۲۴,۰۰۰ در میکرولیتر است و بیشتر سلول‌ها نوتروفیل هستند. بلورهای CPP ممکن است درون قطعات بافتی و لخته‌های فیبرین و درون نوتروفیل‌ها دیده شوند (شکل ۲-۳۹۵). در برخی از موارد ممکن است بلورهای CPP همزمان با MSU و آیاتیت وجود داشته باشند.

بیماری CPPD

درمان

حملات حاد درمان نشده بیماری ممکن است چند روز تا یک ماه به طول بینجامد. درمان از طریق استراحت، اسپیراسیون مفصل و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، یا

1- crowned dens syn.

2- radiodense: دارای کدورت رادیویی

اختلالاتی که با بیماری رسوب
آپاتیت همراهند

جدول ۳-۳۹۵

سن بالا
استئوآرتریت
افزودن‌های خونریزی‌دهنده شانه در سنین پیری
شانه‌میالوکی
آرتروباتی تخریبی
تاندینیت، بورسیت
کلسینوز نومیوری (موارد تک‌گیر)
همراهی با بیماری‌ها
هیپرایپرورئیدی
سندرم شیر-قلیا
نارسایی کلیوی/دبایلز درازمدت
بیماری‌های بافت همبند (مانند اسکروز سیستمیک، درماتومیوزیت، SLE)
کلسیفیکاسیون ناحیه بدینال فجایع نورولوزیک (مانند سکنه مغزی، آسیب طناب نخاعی)
ارثی
بورسیت، آرتریت
کلسینوز نومیوری
فیبرودیسپلازی استخوان‌سار پیشرونده (fibrodysplasia ossificans progressiva)

دست، تجمعات آپاتیت به فراوانی در مایع سینوویال وجود دارند. تخریب مفصل با صدمه به غضروف و ساختمان‌های حفاظتی همراه است، که منجر به ناپایداری و تغییر شکل (دفرمیتی) مفصل می‌شود. پیشرفت بیماری بی‌سروصدا و پنهانی است. نشانه‌های بیماری از درد و ناتوانی جزئی و اندک تا شدید که ممکن است منجر به جایگزینی مفصل به روش جراحی شوند، متغیر هستند. این‌که آیا بیمارانی به‌شدت مبتلا منحصراً معرّف یک پاسخ شدید بافت سینوویال به بلورهای آپاتیت (که در استئوآرتریت تا این اندازه شایعند) هستند یا خیر، نامشخص است. در کشت سلول‌های پوششی یا فیبروبلاست‌های سینوویال که در معرض بلورهای آپاتیت (یا CPP) قرار گرفته باشد، می‌تواند میتوز و افزایش شدید میزان آزادسازی پروستاگلاندین E_2

تزریق داخل مفصلی گلوکوکورتیکوئید، می‌تواند موجب برگشت سریع‌تر بیمار به وضعیت قبلی شود. در بیمارانی با حملات راجعه مکرر، درمان پیش‌گیرانه روزانه با دوزهای پایین کلسی‌سین ممکن است در کاهش فراوانی حملات سودمند باشد. حملات شدید چندمفصلی معمولاً نیازمند دوره‌های کوتاه گلوکوکورتیکوئید یا، همان‌گونه که اخیراً گزارش شده است، آناکینرا (یک آنتاگونیست $IL-1\beta$) هستند. متأسفانه، روش مؤثری برای برداشت رسوبات CPP از غضروف و سینوویوم وجود ندارد. مطالعات کنترل‌نشده دلالت بر آن دارند که تجویز NSAID (در صورت نیاز، با یک داروی محافظ معده)، هیدروکسی‌کلروکین، یا حتی متوترکسات ممکن است در مهار سینوویت پایدار سودمند باشد. بیمارانی مبتلا به آرتروپاتی پیشرونده تخریبی مفصل بزرگ ممکن است نیازمند تعویض مفصل باشند.

بیماری رسوب آپاتیت کلسیم

بیماری‌زایی

آپاتیت ماده معدنی اصلی استخوان و دندان طبیعی است. تجمع غیرطبیعی فسفات‌های کلسیم قلیایی (عمدتاً آپاتیت با استخلاف^۱ کربنات) می‌تواند در مناطق آسیب بافتی (کلسیفیکاسیون دیستروفیک)، در حالات هیپرکلسمی یا هیپرپاراتیروئیدی (کلسیفیکاسیون متاباستیک)، و در اختلالات خاصی که علت‌شان نامشخص است، روی دهد (جدول ۳-۳۹۵). در نارسایی کلیوی مزمن، هیپرفسفاتی می‌تواند به رسوب گسترده آپاتیت در داخل و اطراف مفاصل هر دو کمک کند. تجمع خانوادگی بیماری به ندرت دیده می‌شود؛ تاکنون هیچ ارتباطی با جهش‌های *ANKH* توصیف نشده است. بلورهای آپاتیت عمدتاً بر روی رگ‌های ماتریکس رسوب می‌کنند. تغییرات کاملاً شناخته‌نشده پروتئوگلیکان‌های ماتریکس، فسفاتازها، هورمون‌ها، و سیتوکین‌ها احتمالاً می‌توانند بر روند تشکیل بلور تأثیر بگذارند.

در یک آرتروپاتی مزمن بی‌نهایت مخرب در سن بالا که بیشتر در شانه روی می‌دهد (شانه‌میالوکی^۲) و در فرایند مشابهی در هیپ‌ها، زانو‌ها، و استئوآرتریت سایند^۳ انگشتان

۱- جایگزینی

2- Milwaukee shoulder

3- erosive o.

سیتوکین‌های مختلف و نیز کلاژنازها و پروتئازهای خنثی دیده شود، و این امر بر توان تخریبی سلول‌های پوششی سینوویالی که به‌طور غیرطبیعی تحریک شده‌اند، تأکید دارد.

تظاهرات بالینی

رسوبات دورمفصلی و مفصلی ممکن است وجود داشته و با التهاب برگشت‌پذیر حاد و/یا صدمه مزمن به کپسول مفصل، تاندون‌ها، بورس‌ها یا سطوح مفصلی همراه باشند. شایع‌ترین مناطق رسوب آپاتیت عبارت‌اند از بورس‌ها و تاندون‌های داخل و/یا اطراف زانو، شانه، هیپ، و انگشتان دست. تظاهرات بالینی شامل ناهنجاری‌های رادیوگرافیک بدون علامت، سینوویت حاد، بورسیت، تاندینیت، و آرتروپاتی تخریبی مزمن هستند. اگرچه میزان حقیقی بروز آرتريت ناشی از آپاتیت ناشناخته است، ولی ۵۰-۳۰٪ مبتلایان به استئوآرتريت دارای میکروکریستال‌های آپاتیت در مایع سینوویال خویش هستند. در اغلب موارد این بلورها را می‌توان در مفاصل استئوآرتريتی که از نظر بالینی ثابت و پایدار هستند مورد شناسایی قرار داد، ولی احتمال آن‌که این بلورها در اشخاصی که بدتر شدن حاد یا تحت‌حاد درد و تورم مفصل را تجربه می‌کنند مورد توجه قرار گیرند، بیشتر است. تعداد لکوسیت‌ها در مایع سینوویال در آرتريت ناشی از آپاتیت، علیرغم نشانه‌های شدید بیماری، معمولاً پایین (کمتر از ۲,۰۰۰ در میکرولیتر) است، و برتری با سلول‌های تک‌هسته‌ای است.

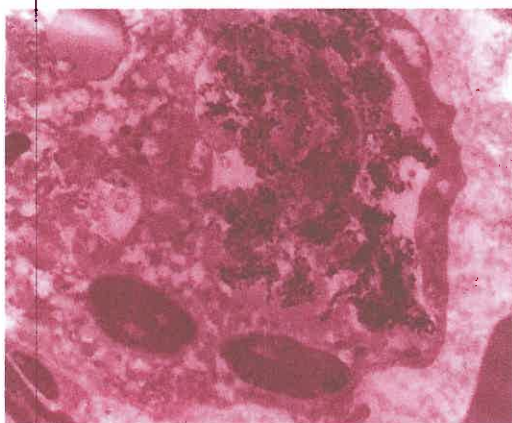
تشخیص

کلسیفیکاسیون‌های داخل - و/یا دورمفصلی با یا بدون تغییرات ساینده، تخریبی یا هیپرتروفیک، ممکن است در رادیوگراف‌ها دیده شوند (شکل ۳-۳۹۵). آن‌ها باید از کلسیفیکاسیون‌های خطی که مختص بیماری CPPD هستند، تمیز داده شوند.

تشخیص قطعی آرتروپاتی ناشی از آپاتیت، که بیماری فوسفات کلسیم قلیایی نیز نامیده می‌شود، بستگی به شناسایی بلورهای موجود در بافت یا مایع سینوویال دارد (شکل ۳-۳۹۵). بلورهای منفرد بسیار کوچک‌اند و فقط به وسیله میکروسکوپ الکترونی قابل رؤیت هستند.



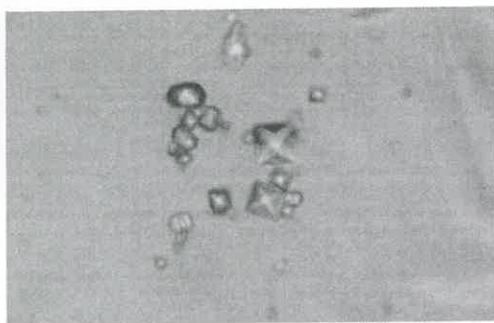
A



B

شکل ۳-۳۹۵ (A) رادیوگرافی که نشانگر کلسیفیکاسیون ناشی از بلورهای آپاتیت پیرامون یک مفصل ساییده شده است. (B) یک عکس میکروسکوپ الکترونی که نشانگر بلورهای تیره سوزنی‌شکل آپاتیت درون یک واکوئول یک سلول تک‌هسته‌ای مایع سینوویال است.

دستجاتی از بلور ممکن است به‌صورت تجمعات یا گویچه‌های داخل - یا خارج سلولی درخشانده ۲۰-۱ میکرومتری و بدون خاصیت انکسار مضاعف ظاهر شوند که در رنگ‌آمیزی رایت به رنگ مایل به ارغوانی و با alizarin red S به رنگ قرمز روشن درمی‌آیند. اتصال [بلورها] به



شکل ۴-۳۹۵ بلورهای پلی‌مریک دوهرمی و کوچک اگزالات کلسیم در مایع سینوویال، یافته‌ای کلاسیک در آرتروپاتی CaOx هستند (مطالعه با میکروسکوپ نوری معمولی).

دست‌کم دو نقص آنزیمی متفاوت باشد، که منجر به هیپراگزالمی و رسوب بلورهای اگزالات کلسیم در بافت‌ها می‌شوند. نفروکلسینوز و نارسایی کلیوی عواقب معمول و متداول آن هستند. آرتروز و پری‌آرتروز حاد و/یا مزمن ناشی از CaOx و بیماری استخوانی ممکن است در خلال سالیان آخر بیماری، به عنوان عارضه بر روی اگزالوز اولیه سوار شوند.

اگزالوز ثانویه از اختلال اولیه شایع‌تر است. در بیماری مزمن کلیوی، رسوبات اگزالات کلسیم از مدت‌ها پیش در اندامهای احشایی، عروق خونی، استخوان‌ها و غضروف مورد شناسایی قرار گرفته‌اند و اکنون یکی از علل آرتروز در نارسایی مزمن کلیوی محسوب می‌شوند. تاکنون، بیمارانی که گزارش شده‌اند وابسته به دیالیز صفاقی یا دیالیز خونی طولانی‌مدت بوده‌اند (فصل ۳۳۶)، و بسیاری از آنان ترکیبات کمکی اسید آسکوربیک دریافت کرده‌اند. اسید آسکوربیک به اگزالات متابولیزه می‌شود، که در اورمی و توسط دیالیز به‌طور ناقص [از خون] پاکسازی می‌شود. معمولاً از مصرف این ترکیبات کمکی و غذاهای غنی از اگزالات در برنامه‌های دیالیز خودداری می‌شود (به دلیل خطر تشدید هیپراگزالوز و عوارض آن).

تتراسیکلین و سایر تکنیک‌های پژوهشی به عنوان روش‌های جایگزین برای نشاندارکردن^۱ تحت بررسی قرار دارند. شناسایی و تشخیص قطعی بستگی به مطالعه با میکروسکوپ الکترونی همراه با آنالیز عنصری با استفاده از پراکنش انرژی، روش تفرق پرتو X، اسپکتروسکوپی مادون قرمز، یا میکرواسپکتروسکوپی رامان^۲ دارد، اما این روش‌ها معمولاً برای تشخیص بالینی مورد نیاز نیستند.

درمان بیماری رسوب آپاتیت کلسیم

درمان آرتروز یا پری‌آرتروز ناشی از آپاتیت غیراختصاصی است. حملات حاد بورسیت یا سینوویت ممکن است در عرض چند روز تا چندین هفته خودبه‌خود محدود شوند. به نظر می‌رسد که آسپیراسیون افوزیون و استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی یا کلشی‌سین خوراکی برای مدت ۲ هفته یا تزریق داخل- یا دورمفصلی یک دپوی^۳ گلوکوکورتیکوئید، مدت و شدت نشانه‌ها را کم کند. در مطالعات جداگانه بر روی تاندینیت کلسیفیک حاد در شانه، تزریق موضعی دی‌سدیم اتیلن دی‌آمین تترااستنیک اسید (EDTA) و آنالکترای زیرپوستی مؤثر بود. گزارشات دیگر حاکی از آنند که گاماگلوبولین درون‌وریدی، ریتوکسی‌ماب، مسددهای کانال کلسیم، یا بیسفسفونات‌ها ممکن است برای کلسینوز منتشر مفید باشند. با برطرف شدن حملات بیماری، رسوبات دورمفصلی آپاتیت ممکن است بازجذب شوند. داروهای کاهنده میزان فسفات سرم می‌توانند موجب بازجذب رسوبات در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که در حال دریافت دیالیز خونی هستند، شوند. در بیماران مبتلا به تغییرات مفصلی تخریبی شدید زمینه‌ای، پاسخ به درمان طبی معمولاً کمتر قابل تضمین است.

بیماری رسوب CaOx

بیماری‌زایی

اگزالوز اولیه^۴ یک اختلال متابولیک ارثی نادر است (فصل ۴۳۴). افزایش تولید اسید اگزالاتیک ممکن است ناشی از

1- labeling

2- Raman m.

۳- depot: مخزن

4- primary oxalosis

تظاهرات بالینی و تشخیص

تجمعات $CaOx$ می‌توانند در استخوان، غضروف مفصلی، سینیویوم، و بافت‌های اطراف مفصل یافت شوند. از این مناطق، بلورها ممکن است ریزش کنند و منجر به سینیویت حاد شوند. تجمعات پایای $CaOx$ ، همانند آپاتیت و CPP، می‌توانند روند تکثیر سلول سینیویال و رها سازی آنزیم را تحریک کنند، که منجر به تخریب مفصلی پیشرونده می‌گردد. وجود رسوبات در انگشتان دست، مچ دست، آرنج، زانو، مچ پا، و پنجه پا به اثبات رسیده است.

تظاهرات بالینی آرتریت حاد $CaOx$ ممکن است از تظاهرات ناشی از اورات، CPP، یا آپاتیت غیر قابل تمایز باشند. در پرتونگاری ممکن است کندروکلسینوز یا کلسیفیکاسیون‌های بافت نرم دیده شوند. افزون ۲ سینیویال ناشی از $CaOx$ معمولاً غیرالتهابی (با کمتر از ۲۰۰۰ لکوسیت در میکرولیتر) یا اندکی التهابی است. نوتروفیل‌ها یا سلول‌های تک‌هسته‌ای می‌توانند نوع غالب سلول باشند. بلورهای $CaOx$ دارای اشکال مختلف و خاصیت انکسار مضاعف متغیری نسبت به نور پلاریزه هستند. اشکالی از بلور که آسان‌تر از بقیه مورد شناسایی قرار گرفته‌اند دوهرمی^۱ هستند، خاصیت انکسار مضاعف قوی دارند (شکل ۴-۳۹۵) و با $alizarin\ red\ S$ رنگ می‌گیرند.

بیماری رسوب $CaOx$

درمان

درمان آرتروپاتی $CaOx$ با استفاده از NSAIDها، کلشی‌سین، گلوکوکورتیکوئیدهای داخل مفصلی و/یا افزایش تعداد دفعات دیالیز، فقط بهبودی اندکی ایجاد کرده است. در اگزالوز اولیه، پیوند کبد باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان رسوبات بلور شده است (فصل ۴۳۴e).

۳۹۶

فیبرومیالژی

Leslie J. Crofford

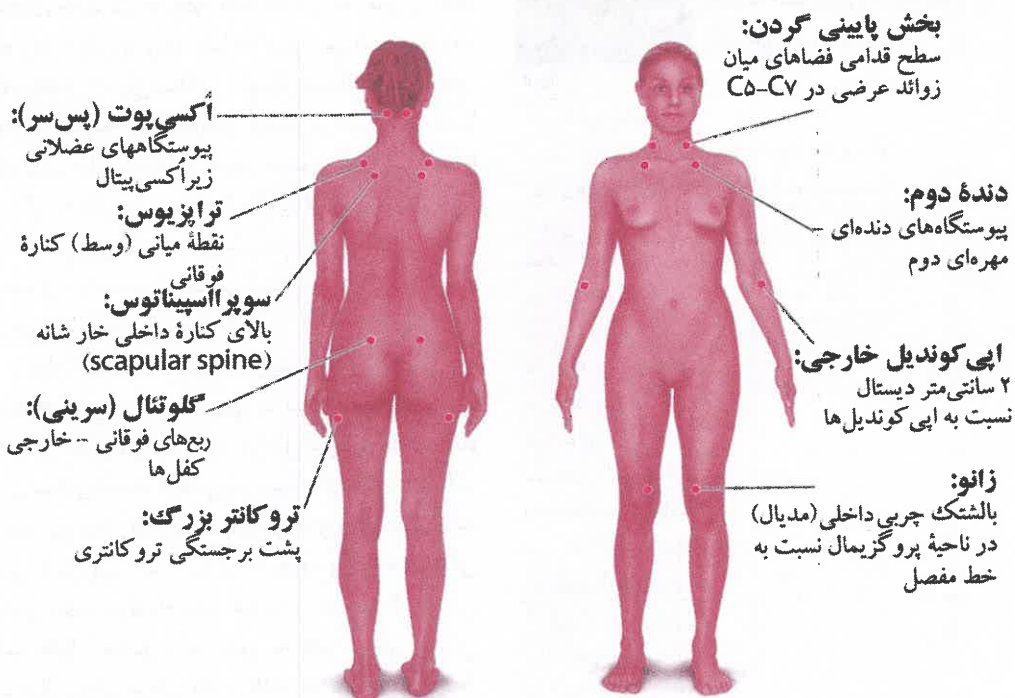
تعریف

فیبرومیالژی (FM) با درد و حساسیت مزمن و گسترده عضلانی - استخوانی مشخص می‌شود. اگرچه FM عمدتاً به عنوان یک سندرم درد تعریف می‌شود، اما بیماران مبتلا غالباً همزمان با آن از نشانه‌های عصبی - روان‌شناختی خستگی، خوابی که موجب رفع خستگی نمی‌شود، سوءکارکرد شناختی، اضطراب، و افسردگی نیز شکایت دارند. در بیماران مبتلا به FM میزان شیوع سایر سندرم‌هایی که با درد و خستگی همراهند بالاست، مانند سندرم خستگی مزمن (فصل ۴۶۴e)، اختلال تاملپوروماندیبولار، سردردهای مزمن، سندرم روده تحریک‌پذیر، سیستمیت بینایی/ سندرم مثنائۀ دردناک، و سایر سندرم‌های درد لگن. شواهد موجود نشانگر نقش مهم و کلیدی دستگاه عصبی مرکزی در برقراری و حفظ درد و سایر نشانه‌های اصلی FM و اختلالات مربوطه هستند. وجود FM با پیامدهای منفی شدیدی برای کارکرد فیزیکی و اجتماعی فرد همراه است.

اپیدمیولوژی

در مراکز [بررسی] بالینی، تشخیص FM نزد حدود ۲٪ جمعیت مطرح می‌شود، و بیماری در زنان بسیار شایع‌تر از مردان است (به نسبت حدود ۹ به ۱). با این حال، بر اساس بررسی‌هایی که در سراسر جهان روی اقوام مختلف صورت گرفته‌اند، میزان شیوع بیماری تقریباً ۵-۲٪، و نسبت ابتدای زن به مرد فقط ۳-۲ به ۱ است (و در این زمینه بسته به روش تحقیق مقداری تفاوت وجود دارد). داده‌های مربوط به میزان شیوع در بین طبقات اجتماعی - اقتصادی مختلف یکسانند. عوامل فرهنگی می‌توانند در تعیین این که آیا بیماران مبتلا به نشانه‌های FM





شکل ۱-۳۹۶ ارزیابی نقاط حساس به لمس در بیماران مبتلا به فیبرومیالژی.

دستکم ۳ ماه وجود داشته باشد تا تشخیص FM مطرح شود.

درد بالینی FM با افزایش حساسیت نسبت به درد برانگیخته همراه است. در طب بالینی، نکته فوق از طریق معاینه نقاط حساس به لمس^۲ مشخص می‌شود، که طی آن معاینه‌گر از ناخن انگشت شست خویش برای اعمال فشار تقریبی ۴kg بر متر مربع (یا میزان فشاری که موجب سفید شدن نوک این ناخن می‌شود) بر نواحی عضلانی - تاندونی کاملاً مشخصی استفاده می‌کند (شکل ۱-۳۹۶). بر اساس معیارهای طبقه‌بندی "کالج روماتولوژی آمریکا"، قبلاً جهت تشخیص FM لازم بود که ۱۱ تا از ۱۸ ناحیه مربوطه دردناک حس شوند. در عمل، حساسیت نسبت به لمس یک متغیر پیوسته و ممتد است، و کاربرد اکید و دقیق یک آستانه مطلق و قاطع^۳ برای مقولات تشخیصی خاص الزامی نیست.

صددستیابی به مراقبت پزشکی برمی‌آیند یا خیر، نقش داشته باشند. با این حال، حتی در فرهنگ‌هایی که در آنها انتظار نمی‌رود نفع ثانوی بیمار [در ابراز نشانه‌های بیماری] نقش قابل‌ملاحظه‌ای بازی کند، میزان شیوع FM همچنان در همین محدوده است.

تظاهرات بالینی

درد و حساسیت نسبت به لمس

شایع‌ترین شکایت بیمار مبتلا به FM در زمان رجوع^۴ درد در همه جای بدن^۵ است. این بیماران دردی دارند که نوعاً در هم بالا و هم پایین کمر^۶ در هر دو سمت بدن قرار دارد و اسکلت محوری (گردن، کمر، یا سینه) را درگیر می‌کند. درد قابل انتساب به FM دارای این مشخصات است: محل دقیق آن را به دشواری می‌توان تعیین کرد، نمی‌توان آن را نادیده گرفت، شدت زیادی دارد، و با کاهش ظرفیت کارکرد فرد همراه است. درد باید در بیشتر اوقات شبانه‌روز و در بیشتر روزها برای

1- waist: دور کمر

2- tender points

۳- بی‌قید و شرط

اختلالات شایع در تشخیص افتراقی فیبرومیالژی	جدول ۱-۳۹۶
التهابی	
بلی‌میالژی روماتیک	
آرتریت التهابی: آرتریت روماتوئید، اسپوندیلوآرتریت‌ها	
بیماری‌های بافت همبند: لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سندرم شوگرن	
عفونی	
هیپاتیت C	
عفونت HIV	
بیماری لایم	
عفونت باروفیروس B19	
عفونت ویروس ایشبن - بار	
غیرالتهابی	
بیماری دژنراتیو مفصل / مهره / دیسک	
سندرم‌های درد میوفاشیال	
بورسیت، تاندینیت، صدمات ناشی از کشیدگی (strain) مکرر	
درون ریز (آندوکراین)	
کم‌کاری یا پرکاری تیروئید	
پرکاری بارانتروئید	
بیماری‌های عصبی	
اسکلروز مولنیل	
سندرم‌های درد نوروباتیک	
بیماری روانی	
اختلال افسردگی اساسی	
داروها	
استانین‌ها	
مهارگرهای آروماناز	

معیارهای جدید نیاز به وجود نقاط حساس به لمس را حذف کرده و در عوض بر روی نشانه‌های بالینی درد گسترده و علایم عصبی - روان‌شناختی متمرکز شده‌اند. معیارهای جدید، در مقایسه با معیارهای قدیمی‌تر متکی بر نقاط حساس، در مراکز [بررسی] بالینی به خوبی عمل می‌کنند. با این حال، به نظر می‌رسد که نتیجه به کارگیری معیارهای جدید در بررسی اقوام، افزایشی در میزان شیوع FM و تغییراتی در نسبت جنسی ابتلا است (به بحث «اپیدمیولوژی» در قبل رجوع کنید).

بیماران مبتلا به FM غالباً دارای مولدهای محیطی درد هستند که گمان می‌رود به صورت ماشه‌هایی^۱ برای درد فراگیرتری عمل می‌کنند که به عوامل مربوط به دستگاه عصبی مرکزی نسبت داده می‌شود. مولدهای بالقوه درد مانند آرتریت، بورسیت، تاندینیت، نوروباتی‌ها، و سایر اختلالات التهابی یا دژنراتیو باید به کمک تاریخچه و معاینه فیزیکی مشخص شوند. مولدهای درد خفیف‌تر عبارتند از افزایش قابلیت تحرک^۲ مفصل و اسکولیوز. به علاوه، بیماران ممکن است میالژی‌های مزمنی داشته باشند که توسط تعدادی از اختلالات عفونی، متابولیک یا روانی پدید می‌آیند که می‌توانند به صورت ماشه‌هایی برای پیدایش FM نیز عمل کنند. این اختلالات اغلب در تشخیص افتراقی مبتلایان به FM قرار می‌گیرند، و یک چالش عمده عبارت است از تمایز ادامه فعالیت یک اختلال ماشه‌ای از FM به عنوان پیامد یک اختلال زمینه‌ای همزمان که خود بایستی درمان شود.

نشانه‌های عصبی - روان‌شناختی

بیماران مبتلا به FM، علاوه بر درد فراگیر، معمولاً از خستگی، خشکی، اختلالات خواب، سوءکارکرد شناختی، اضطراب، و افسردگی شکایت دارند. این نشانه‌ها در بیشتر مبتلایان به FM به درجات مختلف وجود دارند، اما در تمام بیماران یا در یک بیمار خاص در تمام اوقات وجود ندارند. با این حال، نشانه‌های فوق تأثیری برابر یا حتی بیشتر از درد بر کارکرد و کیفیت زندگی فرد دارند. خستگی در بیماران تحت بررسی و مراقبت اولیه که در نهایت مبتلا به FM تشخیص داده می‌شوند، بسیار شایع است. درد، خشکی، و خستگی اغلب با ورزش یا فعالیت نامعمول بدتر می‌شوند (احساس کسالت پس از فعالیت و ورزش). شکایات مربوط به خواب عبارتند از اشکال در به خواب رفتن، اشکال در حفظ و

تداوم خواب، و بیدار شدن در صبح زود. صرف نظر از شکایت اختصاصی، بیماران با احساس عدم رفع خستگی از خواب برمی‌خیزند. بیماران مبتلا به FM ممکن است واجد معیارهای سندرم پای بی‌قرار^۳ و اختلال تنفس هنگام خواب باشند؛ البته واضح و آشکار هنگام خواب نیز ممکن است وجود داشته باشد. شکایات شناختی (درکی) با کُندی روند پردازش، اشکالات مربوط به توجه یا تمرکز، مشکلات مربوط به بازیافت (به خاطر آوردن) واژه‌ها، و فقدان حافظه کوتاه‌مدت مشخص می‌شوند. مطالعات نشانگر تغییر کارکرد شناختی در حوزه‌های فوق در

1- به راه اندازنده، آغازگر: trigger

2- hypermobility

3- restless leg syn.

باشند، به نحوی که هنگام بروز FM (که مشخص می‌شود با درد در خارج از محدوده‌ای که اختلال آغازگر می‌تواند به طور معقول و منطقی آن را توجیه کند، پیدایش نشانه‌های عصبی - روان‌شناختی، یا حساسیت نسبت به لمس در معاینه فیزیکی)، به جای ادامه تمرکز بر درمان علل محیطی یا التهابی درد، روندهای مرکزی درد تحت درمان قرار گیرند.

ملاحظات روانی - اجتماعی

شروع یا تشدید نشانه‌های FM غالباً در خلال دوره‌هایی از میزان بالای تنش (استرس) واقعی یا تصویری روی می‌دهد. این امر می‌تواند نشانگر برهم‌کنش میان فیزیولوژی مرکزی تنش، بی‌خوابی (بی‌قراری) یا اضطراب، و مسیرهای مرکزی پردازش درد باشد. درک عوامل تنش‌زای روانی - اجتماعی موجود به درمان بیمار کمک خواهد کرد، زیرا بسیاری از عواملی که نشانه‌ها را تشدید می‌کنند نمی‌توانند با رویکردهای دارویی برطرف شوند. به علاوه، در مبتلایان به FM و اختلالات مربوطه، برخورد با آشکال قبلی بین‌فردی و سایر آشکال رفتار تهاجمی^۶ به فراوانی یافت می‌شود. اگر اختلال استرس پس از روان‌ضربه^۷ وجود داشته باشد، پزشک باید از آن آگاه و گزینه‌های درمانی را برای آن در نظر داشته باشد.

اختلال کارکرد فرد

ارزیابی تأثیر نشانه‌های FM بر کارکرد و ایفای نقش [اجتماعی] فرد اهمیت اساسی و حیاتی دارد. برای تعیین موفقیت یک راهبرد درمانی، بهبود کارکرد فرد مقیاسی مهم و کلیدی است. ارزیابی کارکرد فرد باید حوزه‌های فیزیکی (بدنی)، ذهنی، و اجتماعی را در بر بگیرد. درک این که فرد در چه مواردی در ایفای نقش (کارکرد) خود ناموفق است، به تعیین اهداف درمانی کمک خواهد کرد.

تشخیص افتراقی

از آنجا که درد عضلانی - استخوانی شکایتی چنین شایع است، تشخیص افتراقی FM

بیماران مبتلا به FM بوده‌اند، اگرچه سرعت روند پردازش متناسب با سن فرد است.^۱ نشانه‌های اضطراب و افسردگی شایع‌اند، و میزان شیوع اختلالات خلقی در طول زندگی در بیماران مبتلا به FM به ۸۰٪ می‌رسد. اگرچه وجود افسردگی برای تشخیص FM نه لازم و نه کافی است، اما ارزیابی از نظر اختلالات افسردگی اساسی^۲ از طریق جستجوی خلق افسرده و حالت لذت‌نبردن^۳ [از زندگی] اهمیت دارد. آنالیز عوامل ژنتیکی که می‌توانند زمینه را برای ابتلا به FM مستعد کنند، نشانگر وجود مسیرهای نوروبیولوژیک مشترک آن با اختلالات خلقی است، که اساس ابتلای همزمان و زمینه‌ای^۴ را تشکیل می‌دهد.

سندرم‌های همپوشانی

از آنجا که تظاهرات FM می‌توانند با سایر اختلالات درد مزمن همپوشانی (تداخل) داشته باشند، بررسی دستگاه‌های بدن^۵ اغلب نشانگر سردرد، درد صورت/ فک، درد میوفاسیال منطقه‌ای به ویژه در گردن یا کمر، و آرتریت است. درد احشایی با درگیری مجرای گوارش، مثانه، و منطقه لگنی یا پرینه‌آل نیز اغلب وجود دارد. بیماران ممکن است واجد معیارهای تعریف‌شده سندرم‌های اختصاصی مربوطه باشند یا نباشند. درک این نکته از سوی بیماران اهمیت دارد که امکان دارد مسیرهای مشترکی میانجی نشانه‌های بیماری باشند و این که استفاده از راهبردهای درمانی مؤثر بر یک اختلال می‌تواند به درمان کلی و عمومی نشانه‌ها کمک کند.

اختلالات زمینه‌ای همزمان

FM غالباً همزمان با اختلالات زمینه‌ای مزمن عضلانی - استخوانی، عفونی، متابولیک یا روانی یافت می‌شود. اگرچه FM در فقط ۵-۲۰٪ جمعیت عمومی وجود دارد، اما در دست‌کم ۲۰٪ بیماران مبتلا به اختلالات مفصلی دژنراتیو یا التهابی پدید می‌آید (شاید به این دلیل که اختلالات فوق به صورت مولدهای محیطی درد عمل می‌کنند و بدین ترتیب مسیرهای مرکزی پردازش درد را تغییر می‌دهند). به همین طریق، بیماری‌های مزمن عفونی، متابولیک یا روانی همراه با درد عضلانی - استخوانی می‌توانند از FM تقلید و/یا به صورت ماشه‌ای برای پیدایش آن عمل کنند. بسیار اهمیت دارد که پزشکان نسبت به درمان درد این اختلالات زمینه‌ای حساسیت داشته

۱- منظور آن است که کندی روند پردازش می‌تواند ناشی از افزایش سن فرد (و نه FM) باشد - مترجم.

2- major depression

۳- anhedonia: ناتوانی در لذت‌بردن از فعالیت‌های لذت‌بخش

4- comorbidity

5- review of systems

6- violence: پرخاشگری

7- posttraumatic stress disorder: PTSD

بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به نشانه‌های فیبرومیالژی

جدول ۲-۳۹۶

بررسی‌های معمول و روزمره
سرعت رسوب اریتروسیت (ESR) یا پروتئین واکنشی C (CRP)
شمارش کامل خون (CBC)
هورمون محرکه تیروئید (TSH)
بررسی‌هایی که براساس تاریخچه و معاینه فیزیکی انجام می‌شوند
پانل کامل متابولیک
آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)
anti-SSA (ضد سندرم شوگرن A) و anti-SSB
فاکتور روماتوئید و [آنتی‌بادی] ضد پپتید حلقوی سیترولینه (anti-CCP)
کرانین فسفوکیناز (CPK)
آزمون‌های سربولوریک و بیروسی و باکتریایی
رادیوگرافی از مهره‌ها و مفاصل

تغییر روند پردازش درد [در مسیر] حسی اوران و اختلال کنترل مہاری نزولی درد حاصل از یک محرک آسیب‌رسان است که موجب هیپرآلژی^۱ و آلودینی^۲ می‌شوند. MRI کارکردی و سایر روش‌های تصویربرداری پژوهشی آشکارا نشانگر فعال‌شدگی مناطقی از مغز هستند که در احساس درد در واکنش به محرک‌هایی که در آزمودنی‌های غیرمبتلا به FM بی‌ضرر هستند، نقش دارند. احساس درد در مبتلایان به FM تحت تأثیر ابعاد و جنبه‌های هیجانی و شناختی فرد (مانند قاجه‌پنداری^۳ و احساس کنترل) است، که پایه‌ای محکم برای استفاده از راهبردهای درمانی شناختی و رفتاری فراهم می‌کند.

رویکرد به بیمار:

فیبرومیالژی

FM به فراوانی روی می‌دهد و تأثیر فوق‌العاده زیادی بر کارکرد و کیفیت زندگی فرد در ارتباط با سلامت وی دارد؛ با این حال، نشانه‌های بیماری و تأثیر آنها [بر فرد]

گسترده است. جدول ۱-۳۹۶ برخی از اختلالات شایع‌تر را که باید مدنظر باشند، فهرست کرده است. بیماران واجد علل التهابی درد فراگیر [قاعدتاً] باید بر اساس تاریخچه خاص، یافته‌های فیزیکی، و بررسی‌های آزمایشگاهی یا رادیوگرافیک قابل تشخیص باشند.

بررسی‌های آزمایشگاهی یا رادیوگرافیک

بررسی‌های معمول آزمایشگاهی و رادیوگرافیک در بیماران مبتلا به FM طبیعی هستند. بنابراین، هدف از انجام آزمون‌های تشخیصی رد سایر تشخیص‌ها و ارزیابی وجود مولدهای درد یا اختلالات زمینه‌ای همزمان است (جدول ۲-۳۹۶). بیشتر بیمارانی که به تازگی از درد مزمن فراگیر شکایت دارند، باید از نظر شایع‌ترین اختلالات در تشخیص افتراقی مورد ارزیابی قرار گیرند. بررسی رادیوگرافیک باید تنها در موارد لازم و فقط جهت تشخیص آرتریت التهابی انجام شود. پس از تکمیل ارزیابی بیمار تکرار آزمون‌ها توصیه نمی‌شود، مگر آن که مجموعه نشانه‌ها تغییر کند. آنچه اصلاً توصیه نمی‌شود تصویربرداری به روش پیشرفته (MRI) از مهره‌ها است، مگر آن که تظاهراتی دال بر بیماری التهابی مهره‌ها یا نشانه‌های عصبی وجود داشته باشند.

ژنتیک و فیزیولوژی

همانند بیشتر بیماری‌های پیچیده، احتمالاً تعداد زیادی از ژن‌ها در ایجاد استعداد ابتلا به FM نقش دارند. تا به امروز، به نظر می‌رسد که این ژن‌ها مربوط به مسیرهای مهار درد و واکنش به تنش (استرس) باشند. برخی از زمینه‌های ژنتیکی FM در سایر اختلالات درد مزمن نیز یافت می‌شوند. ژن‌های مربوط به متابولیسم، انتقال، و گیرنده‌های سروتونین و سایر منوآمین‌ها در FM و اختلالات همپوشانی دخیل دانسته شده‌اند. ژن‌هایی که با مسیرهای دیگر انتقال درد ارتباط دارند نیز به عنوان عوامل استعدادزا برای FM مطرح شده‌اند. در مجموع، مسیرهایی که در آنها پلی‌مورفیسم‌هایی در مبتلایان به FM تشخیص داده شده‌اند، بیشتر نشانگر نقش عوامل مرکزی به عنوان میانجی فیزیولوژی هستند که به تظاهرات بالینی FM می‌انجامد.

بررسی روانی - فیزیکی بیماران مبتلا به FM نشانگر

۱- hyperalgesia: پُر دردی، قابلیت زیاده از حد برای احساس درد

۲- allodynia: واژدرد، درد حاصل از یک محرک غیرآسیب‌رسان

۳- catastrophizing: قاجه‌بار پنداشتن مسائل

داروهای مؤثر در درمان
فیبرومیالژی

جدول ۳-۳۹۶

ضد افسردگی‌ها: متوازن‌کننده بازجذب سروتونین-نوراپیفرین

آمی‌تریپتیلین

دولوکستین^۱میلناسیپران^۱

ضد تشنج‌ها: لیگاند‌های زیرواحد آلفا-۲-دلتای کانال‌های کلسیمی وابسته

به ولتاز

گاباپنتین

پرگابالین^۱

۱. مورد پذیرش اداره خواروبار و داروی ایالات متحده (FDA)

رویکردهای دارویی

این نکته اهمیت اساسی دارد که پزشک هر اختلال زمینه‌ای آغازگر (ماشه‌ای) را درمان و اهداف درمانی هر یک از داروها را برای بیمار آشکارا مشخص کند. برای نمونه، گلوکوکورتیکوئیدها یا داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی می‌توانند برای درمان اختلالات التهابی آغازگر مفید باشند، اما برای رفع نشانه‌های مربوط به FM مؤثر نیستند. هم‌اکنون، رویکردهای درمانی که در مبتلایان به FM بیشترین میزان موفقیت را داشته‌اند، مسیرهای آوران یا نزولی درد را هدف قرار می‌دهند. **جدول ۳-۳۹۶** داروهای با تأثیر مشخص و آشکار را فهرست کرده است. این نکته باید به‌شدت مورد تأکید قرار گیرد که از مصرف ضد دردهای ایبوپروفن در مبتلایان به FM خودداری شود. این داروها تأثیر مشخص و آشکاری در FM ندارند و موجب هیپرالژزی (پُردردی) ناشی از ایبوپروفن می‌شوند که می‌تواند نشانه‌های بیماری و کارکرد فرد هر دو را بدتر کند. مصرف یک داروی واحد جهت درمان چندین حوزه از نشانه‌ها به‌شدت توصیه می‌شود. برای نمونه، اگر مجموعه نشانه‌های بیمار عمدتاً شامل درد و اختلالات خواب است، مصرف یک دارو که اثرات هم ضد درد و هم پیش‌برنده خواب دارد مطلوب است. این داروها شامل ضد افسردگی‌های خواب‌آور مانند آمی‌تریپتیلین یا لیگاند‌های آلفا-۲-دلتا مانند گاباپنتین و پرگابالین^۳ هستند. در بیماران مبتلا به درد همراه با خستگی،

می‌توانند به طرز مؤثر توسط پزشکان و سایر دست‌اندرکاران امور بهداشتی ساماندهی شوند. جلب مشارکت بیمار با هدف درک عوامل دخیل [در بیدایش نشانه‌ها]، اجرای یک راهبرد درمانی، و گزینش درمان‌های غیردارویی و دارویی مناسب، برای بهبود فرجام FM نقش اساسی دارد.

فیبرومیالژی

درمان

درمان غیردارویی

بیماران مبتلا به درد مزمن، خستگی، و سایر نشانه‌های عصبی-روان‌شناختی نیازمند چارچوبی برای درک نشانه‌هایی هستند که چنین تأثیر مهمی بر کارکرد و کیفیت زندگی آنان دارند. روشن‌کردن نقش عوامل ژنتیکی، ماشه‌ها (عوامل آغازگر) و فیزیولوژی FM می‌تواند نقش کمی عمده‌ای در رفع اضطراب همراه و نیز کاهش هزینه کلی اقدامات مربوط به مراقبت بهداشتی داشته باشد. به علاوه، بیماران باید درباره آنچه از درمان انتظار می‌رود، آموزش ببینند. پزشک باید توجه خود را بر بهبود کارکرد و کیفیت زندگی بیمار و نه رفع درد متمرکز کند. رفتارهای بیمارگونه^۱ (مانند مراجعه مکرر به پزشک) باید نهی، و رفتارهایی که بر بهبود کارکرد بیمار متمرکز هستند باید به شدت تشویق شوند. راهبردهای درمانی باید شامل [برنامه‌های] تناسب فیزیکی باشند، و بیمار باید تشویق شود که این کار را با میزان پایین ورزش‌های هوازی با پیشرفت آهسته اما مستمر آغاز کند. بیمارانی که فعالیت بدنی نداشته‌اند یا احساس کسالت پس از فعالیت را ابراز می‌کنند، بهتر است در آغاز زیر نظر یک فرد مجرب و متخصص کار کنند یا در برنامه‌هایی شرکت جویند که اساس آنها را آب تشکیل می‌دهد. هم‌چنین، فعالیت‌هایی که موجب بهبود کارکرد فیزیکی بیمار همراه با تمدد اعصاب^۲ می‌شوند (مانند یوگا و تای چی)، می‌توانند مفید باشند. پس از دستیابی به اهداف فعالیت‌های هوازی، می‌توان تمرینات قدرتی را توصیه کرد. برنامه‌های ورزشی در کاهش حساسیت نسبت به لمس و بهبود کارایی شخصی بیمار مفید هستند. راهبردهای شناختی-رفتاری جهت بهبود بهداشت خواب و کاهش رفتارهای بیمارگونه نیز می‌توانند در درمان مفید باشند.

۱- رفتارهای حاکی از بیماری فرد

۲- relaxation، واکنش آرام‌شدگی (شل کردن عضلات)

اضطراب یا افسردگی، داروهای واجد اثرات هم ضد درد و هم ضد افسردگی/ ضد اضطراب، مانند دولوکستین^۱ یا میلناسپران^۲، می‌توانند بهترین گزینه خط اول باشند.

آرتريت همراه با بیماری سیستمیک،

و سایر آرتريت‌ها

Carol A. Langford, Brian F. Mandell

آرتريت همراه با بیماری سیستمیک

آرتروپاتی همراه با آکرومگالی

آکرومگالی ناشی از تولید بیش از حد هورمون رشد به وسیله آدنوم بخش قدامی غده هیپوفیز است (فصل ۴۰۳). ترشح بیش از حد هورمون رشد همراه با فاکتور رشد شبه‌انسولین I باعث تحریک پرولیفراسیون غضروف، بافت همبند دورمفصلی و استخوان می‌شود، که موجب اختلالات عضلانی - استخوانی مختلف (شامل استئوآرتريت، کمردرد، ضعف عضلانی، و سندرم تونل کارپال) می‌گردد.

یکی از تظاهرات شایع بیماری استئوآرتريت است، که در بیشتر موارد زانو، شانه، هیپ، و پنجه دست را مبتلا می‌کند. یک یا چندین مفصل ممکن است مبتلا شوند. هیپرتروفی غضروف در ابتدا باعث پهن‌شدگی فضای مفصلی در رادیوگرافی می‌شود. غضروف تازه‌ساز به طور غیرطبیعی مستعد پیدایش شکاف^۳، زخم‌شدگی و تخریب است. شلی لیگامان‌های مفصل به پیدایش استئوآرتريت بیشتر کمک می‌کند. غضروف تجزیه و مضمحل می‌شود، فضای مفصلی نازک می‌شود، و اسکروز زیرغضروفی و استئوفیت‌ها پدیدار می‌شوند. معاینه مفصل نشانگر ترق و تروق^۴ و شل‌شدگی آن است. مایع مفصلی ماهیت غیرالتهابی دارد. بلورهای دی‌هیدرات پیروفسفات کلسیم در برخی از موارد آرتروپاتی ناشی از آکرومگالی در غضروف یافت شده‌اند و، هنگامی که

درون مفصل ریخته شوند، می‌توانند باعث ایجاد حملات نقرس کاذب شوند. در رادیوگرافی ممکن است کندروکلسینوز دیده شود. کمردرد بسیار شایع است، و علت آن شاید افزایش قابلیت تحرک مهره‌ها باشد. در رادیوگرافی مهره‌ها طبیعی‌بودن یا پهن‌شدگی فضای دیسک بین‌مهره‌ای، استئوفیت‌های قدامی هیپرتروفیک، و کلسیفیکاسیون لیگامان‌ها دیده می‌شوند. تغییرات اخیر شبیه آنهایی هستند که در بیماران مبتلا به هیپرآستوز اسکلتی ایدیوپاتیک منتشر دیده می‌شوند. کیفوز پشتی (دورسال) همراه با درازشدن دنده‌ها به پیدایش سینه بشکه‌ای^۵، که در مبتلایان به آکرومگالی دیده می‌شود، کمک می‌کند. پنجه‌های دست و پا به دلیل تکثیر بافت نرم بزرگ می‌شوند. انگشتان دست ضخیم می‌شوند و دارای پشته‌های^۶ دیستال بیل‌مانند هستند. در یک‌سوم بیماران بالشتک پاشنه پا ضخیم می‌شود. در تقریباً ۲۵٪ بیماران پدیده رینو یافت می‌شود. سندرم تونل کارپال در تقریباً نیمی از بیماران روی می‌دهد. عصب مدیان به وسیله میزان بیش از حد بافت همبند در تونل کارپال تحت فشار قرار می‌گیرد. بیماران مبتلا به آکرومگالی همچنین ممکن است به ضعف عضلات پروگزیمال دچار شوند، که تصور می‌شود ناشی از اثر هورمون رشد بر عضله باشد. میزان آنزیم‌های عضلانی سرم و یافته‌های الکترومیوگرافیک طبیعی هستند. در نمونه‌های بیوپسی عضله رشته‌های عضلانی با اندازه‌های متفاوت دیده می‌شوند، ولی التهاب وجود ندارد.

آرتروپاتی همراه با هموکروماتوز

هموکروماتوز یک اختلال مربوط به ذخیره آهن است. جذب مقادیر بیش از حد آهن از روده موجب رسوب آهن در سلول‌های پارانشیمی می‌شود، که به اختلال کارکرد اندام مبتلا می‌انجامد (فصل ۴۲۸). نشانه‌های هموکروماتوز معمولاً بین ۴۰ و ۶۰ سالگی آغاز می‌شوند، ولی می‌توانند زودتر روی دهند. آرتروپاتی، که در ۴۰-۲۰٪ بیماران روی می‌دهد، معمولاً پس از ۵۰ سالگی آغاز می‌شود و ممکن است نخستین تظاهر بالینی هموکروماتوز باشد. آرتروپاتی آن

1- duloxetine
3- fissuring
5- barrel chest

2- milnacipran
4- crepitis
6- tufts

درمان هموکروماتوز عبارت از فلپوتومی مکرر است. متأسفانه، این درمان تأثیر اندکی بر روی آرتريت استقراریافته دارد، که - به موازات هموکروماتوز - می‌تواند پیشرفت کند. درمان علامتی آرتريت شامل تجویز استامینوفن و NSAIDها در صورت تحمل است. حملات حاد نقرس کاذب با دوزهای بالای یک NSAID یا دوره کوتاهی از گلوکوکورتیکوئیدها درمان می‌شوند. تعویض کامل مفصل هیپ یا زانو در موارد پیشرفته بیماری موفقیت‌آمیز بوده است.

آرتروپاتی همراه با هموفیلی

هموفیلی یک اختلال ژنتیکی مغلوب وابسته به کروموزوم‌های جنسی است که با نبود یا کمبود فاکتور VIII (هموفیلی A، یا هموفیلی کلاسیک) یا فاکتور IX (هموفیلی B، یا بیماری کریسمس) مشخص می‌شود (فصل ۱۴۱). هموفیلی A ۸۵٪ موارد را در بر می‌گیرد. هماتروز^۱ خودبه‌خود یک مشکل شایع در هر دو نوع هموفیلی است و می‌تواند منجر به یک آرتريت تغییرشکل‌دهنده شود. فراوانی (شیوع) و شدت هماتروز با میزان کمبود فاکتور انعقادی ارتباط دارند. هماتروز در سایر اختلالات انعقادی مانند بیماری فون ویلبراند، کمبود فاکتور V، درمان با وارفارین، یا ترومبوسیتوپنی شایع نیست.

هماتروز پس از یک‌سالگی، زمانی که کودک شروع به راه‌رفتن و دویدن می‌کند، ایجاد می‌شود. بر حسب فراوانی درگیری، مفصلی که بیش از همه مبتلا می‌شوند عبارت‌اند از زانو، مچ پا، آرنج، شانه، و هیپ. مفصل کوچک پنجه دست و پا گاه مبتلا می‌شوند.

در مرحله اولیه آرتروپاتی، هماتروز باعث ایجاد گرمی، تورم شدید و سخت، و درد در مفصل می‌شود. بیمار مفصل مبتلا را در وضعیت فلکسیون نگه می‌دارد و در برابر هر گونه حرکت مقاومت می‌کند. خون موجود در مفصل، به دلیل نبود فاکتورهای انعقادی داخلی و نبود ترومبوپلاستین بافتی در سینهویوم، در حالت مایع باقی می‌ماند. خون [فضای]

یک اختلال شبه‌استوآرتريت است که مفصل کوچک پنجه دست، و، بعداً، مفصل بزرگتر مانند زانو، مچ پا، شانه، و هیپ را مبتلا می‌کند. مفصل متاکارپوفالانژیال دوم و سوم در هر دو دست اغلب نخستین و بارزترین مفصل مبتلا هستند؛ این تابلوی بالینی می‌تواند سرنخ مهمی از احتمال وجود هموکروماتوز به دست دهد، زیرا این مفصل غالباً به استوآرتريت "معمول" مبتلا نمی‌شوند. بیماران درجاتی از خشکی صبحگاهی و درد هنگام استفاده از مفصل مبتلا را تجربه می‌کنند. مفصل مبتلا بزرگ و اندکی حساس به لمس هستند. در رادیوگرافی نازک‌شدن فضای مفصلی، اسکروز زیرغضروفی، کیستهای زیرغضروفی، و پروليفراسیون استخوان جنب‌مفصلی دیده می‌شوند. استئوفیت‌های قلاب‌مانند نزد ۲۰٪ بیماران یافت می‌شوند؛ اگرچه آنها یک تظاهر شاخص هموکروماتوز محسوب می‌شوند، ولی در استوآرتريت نیز می‌توانند ایجاد شوند و مختص بیماری نیستند. مایع سینهویال دارای ماهیت غیرالتهابی است. سینهویوم نشانگر تکثیر خفیف تا متوسط سلول‌های پوششی حاوی آهن، فیبروز، و مقداری ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای است. در تقریباً نیمی از بیماران شواهد بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم وجود دارند، و تعدادی از بیماران در مراحل دیررس سیر بیماری حملات نقرس کاذب حاد را تجربه می‌کنند (فصل ۳۹۵). میزان بالای اشباع ترانسفرین سرم، که از افزایش فریتین حساسیت بیشتری دارد، به تشخیص زودرس کمک می‌کند.

آهن از چند طریق ممکن است به غضروف مفصلی صدمه بزند. آهن روند پراکسیداسیون وابسته به سوپراکسید لیپید را کاتالیز می‌کند، که ممکن است در صدمه مفصلی نقش داشته باشد. در مدل‌های حیوانی، آهن فریک در روند ساخت کلاژن اختلال ایجاد می‌کند و باعث افزایش آزادسازی آنزیمهای لیزوزومی از سلول‌ها در غشای سینهویال می‌شود. آهن باعث مهار پیروفسفاتاز بافت سینهویال در لوله آزمایش می‌شود و بنابراین ممکن است همین نقش را در بدن موجود زنده داشته باشد، که منجر به کوندروکلسینوز می‌شود.

همارتروز حاد در معاینه فیزیکی دشوار است. اگر شک قوی به یک مفصل عفونت یافته وجود دارد، مفصل باید فوراً تحت آسپیراسیون قرار گیرد، مایع مفصلی کشت داده شود، و درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (شامل داروهای پوشاننده میکروارگاناسم‌هایی مانند استافیلوکوک) آغاز گردد، تا آن که نتایج کشت مشخص گردند. نقص فاکتور انعقادی باید پیش از آرتروستنز اصلاح گردد تا خطر خونریزی ناشی از ضربه به حداقل برسد.

رادیوگرافی مفصل مرحله بیماری را نشان می‌دهد. در مراحل اولیه بیماری، فقط کشیدگی (اتساع) کپسول وجود دارد؛ بعداً، استئوپنی جنب مفصلی، خوردگی‌های حاشیه‌ای، و کیست‌های زیرغضروفی ایجاد می‌شوند. در مراحل آخر بیماری، فضای مفصلی نازک می‌شود و رشد بیش از حد استخوان^۵ (شبه آنچه در استئوآرتریت یافت می‌شود) وجود دارد.

همارتروز

درمان

درمان خونریزی عضلانی - استخوانی با انفوزیون فوری فاکتور VIII یا IX در لحظه تشخیص نخستین علامت خونریزی مفصلی یا عضلانی آغاز می‌شود. بیمارانی که در بدن‌شان مهارگرهای فاکتور [انعقادی] پدید آمده‌اند در معرض خطر بیشتری از نظر آسیب مفصل هستند، و تجویز عصاره کمپلکس پروترومبین فعال شده یا فاکتور VII فعال شده^۶ نوترکیب در آنان ممکن است مفید باشد. مفصل مربوطه باید تا حد تحمل بیمار در وضعیت اکستانسیون اجباری قرار داده شود تا جلوی پیدایش همکشی گرفته شود. داروهای ضد درد باید مورد استفاده قرار گیرند؛ در صورت امکان باید از مصرف NSAIDهای غیرانتخابی، که می‌توانند کارکرد پلاکت‌ها را کاهش دهند، خودداری شود. مهارگرهای انتخابی سیکلواکسیژناز^۲ در کارکرد پلاکت اختلال ایجاد نمی‌کنند، اگرچه خطرات قلبی - عروقی و گوارشی آنها همچنان باید مدنظر باشند. در بیمارانی دچار پرولیفراسیون

سینوویال در عرض یک هفته یا بیشتر بازجذب می‌شود، و مدت دقیق مربوطه وابسته به اندازه همارتروز است. کارکرد مفصل معمولاً در عرض حدود ۲ هفته به حالت طبیعی یا پایه برمی‌گردد. افزایش خفیف دمای بدن می‌تواند همراه با همارتروز یافت شود، اما تب بالای ۱۰۱°F (۳۸/۳°C) به نگرانی از عفونت دامن می‌زند.

همارتروز مکرر می‌تواند منجر به آرتریت مزمن شود. مفاصل مبتلا متورم باقی می‌مانند، و دفرمیتی در وضعیت فلکسیون^۱ ایجاد می‌شود. ممکن است حرکت مفصل محدود شود و کارکرد آن به شدت کاهش یابد. محدودیت حرکت مفصل، یا شلی و سستی^۲ همراه با نیمه‌دررفتگی آن، تظاهرات بیماری پیشرفته (مرحله آخر) هستند.

خونریزی درون عضله و بافت نرم نیز موجب سوءکارکرد عضلانی - استخوانی می‌شود. در صورت خونریزی درون عضله ایلوپوسواس، بیمار به علت درد مفصل هیپ را در وضعیت فلکسیون نگه می‌دارد، که منجر به همکشی هیپ در حالت فلکسیون می‌شود. ظرفیت چرخش پذیری هیپ حفظ می‌شود، که باعث تمایز این اختلال از همارتروز یا سایر علل سینوویت هیپ می‌شود. گسترش هاتوم ممکن است موجب فشار بر روی عصب فمورال گردد، که باعث نوروپاتی عصب فمورال می‌شود. خونریزی درون یک فضای کمپارتمان بسته، مانند کمپارتمان ساق یا کمپارتمان کفی^۳ در ساعد، می‌تواند منجر به نکروز عضله، نوروپاتی، و دفرمیتی در وضعیت فلکسیون در میچ پا، میچ دست و انگشتان دست شود. وقتی خونریزی ضریع یا استخوان را در بر می‌گیرد، یک تومور کاذب^۴ دردناک تشکیل می‌شود. این اختلال در ناحیه دیستال نسبت به آرنج یا زانو در کودکان روی می‌دهد و با درمان هموفیلی بهبود می‌یابد. اگر تومور کاذب به بزرگ شدن ادامه دهد، برداشت آن از طریق جراحی لزوم دارد. در بزرگسالان، تومور کاذب در استخوان ران و لگن ایجاد می‌شود و معمولاً نسبت به درمان مقاوم است. وقتی خونریزی درون عضله روی می‌دهد، ممکن است کیست‌هایی در آن ایجاد شوند. آسپیراسیون کیست با استفاده از سوزن ممنوع است، زیرا می‌تواند باعث خونریزی بیشتر شود؛ با این حال، اگر کیست عفونت ثانویه پیدا کند، تخلیه آن ممکن است لازم شود (پس از تأمین فاکتور [انعقادی]).

آرتریت سپتیک در هموفیلی نادر است، و تمایز آن از

1- flexion deformity

2- laxity

3- volar c.

4- pseudotumor

۵- رویش استخوانی

جدول ۱-۳۹۷	ناهنجاری‌های عضلانی - استخوانی در بیماری سلول داسی
داکتیلیت سلول داسی	
افوزیون‌های مفصلی در بحران سلول داسی	
استئومیلیت	
انفارکتوس استخوان	
انفارکتوس مغز استخوان	
نکروز آواسکولار	
تغییرات استخوانی ثانوی به هیپرپلازی مغز استخوان	
آرتريت سپتيک	
آرتريت نقرسی	

شوند. افوزیون‌های مفصلی معمولاً ماهیت غیرالتهابی دارند. انفارکتوس حاد سینوویال می‌تواند یک افوزیون استریل با شمار بالای نوتروفیل در مایع سینوویال پدید آورد. بیوپسی سینوویال نشانگر تکثیر خفیف سلول‌های پوششی و ترومبوز ریزرگ‌ها همراه با انفارکتوس بوده است. بررسی‌های سینتی‌گرافیک نشانگر کاهش میزان جذب در مغز استخوان مجاور مفصل مبتلا بوده‌اند. درمان بحران سلول داسی به تفصیل در **فصل ۱۲۷** شرح داده شده است.

مبتلایان به بیماری سلول داسی مستعد استئومیلیت به نظر می‌رسند، که غالباً استخوان‌های لوله‌ای بلند را درگیر می‌کند (**فصل ۱۵۸**) و سالمونلا علت بسیار شایعی برای آن است (**فصل ۱۹۰**). در رادیوگرافی منطقه مبتلا ابتدا بالازدگی ضریع و سپس ازهم‌گسیختگی کورتکس [استخوان] دیده می‌شود. درمان عفونت منجر به بهبود ضایعه استخوانی می‌شود. بیماری سلول داسی هم‌چنین با انفارکتوس استخوان در نتیجه انسداد رگ بر اثر داسی شدن سلول‌های قرمز همراه است. انفارکتوس استخوان در بیماری هموگلوبین سلول داسی و تالاسمی سلول داسی نیز روی می‌دهد (**فصل ۱۲۷**). درد استخوان در بحران سلول داسی ناشی از انفارکتوس استخوان و مغز استخوان است. در کودکان، انفارکتوس صفحه رشد اپی‌فیزی در روند رشد طبیعی اندام مبتلا اختلال ایجاد می‌کند. از نظر رادیوگرافیک، انفارکتوس کورتکس استخوان باعث بالازدگی ضریع و ضخیم‌شدگی

سینوویال مزمن علامتدار و همارتروز مکرر، برداشت سینوویوم - به روش باز یا از طریق آرتروسکوپی - می‌تواند انجام شود، اگرچه سینوویوم هیپرتروفیه بسیار پررگ و مستعد خونریزی است. هر دو نوع روش برداشت سینوویوم باعث کاهش تعداد همارتروزها می‌شوند. اما، برداشت سینوویوم از طریق جراحی باز تا حدی دامنه حرکت مفصل را کاهش می‌دهد. هر دو روش مستلزم اقدامات شدید و نه‌اجمی جهت پیش‌گیری از خونریزی هستند. رادیوسینوکتومی با سیلیکات yttrium 90 یا کولوئید فسفر ۳۱ نیز مؤثر بوده است و وقتی برداشت سینوویوم از طریق جراحی عملی نباشد، می‌تواند به انجام برسد. در صورت تخریب شدید مفصل و وجود درد غیرقابل تحمل، تعویض کامل مفصل لزوم دارد.

آرتروپاتی‌های همراه با هموگلوبینوپاتی‌ها

بیماری سلول داسی **بیماری سلول داسی (فصل ۱۲۷)** با چندین ناهنجاری عضلانی - استخوانی همراه است (**جدول ۱-۳۹۷**). کودکان با سن زیر ۵ سال ممکن است مبتلا به حساسیت نسبت به لمس، گرمی و تورم منتشر پنجه دست‌ها و پاها شوند که ۳-۱ هفته طول می‌کشد. این اختلال، که داکتیلیت سلول داسی یا سندرم دست - پا نامیده می‌شود، در تالاسمی سلول داسی نیز دیده شده است. اعتقاد بر آن است که داکتیلیت ناشی از انفارکتوس مغز استخوان و استخوان کورتیکال است که منجر به پریوستیت و تورم بافت نرم می‌شود. یافته‌های رادیوگرافیک عبارت‌اند از بالازدگی ضریع، تشکیل استخوان جدید در زیر ضریع، و مناطق شفافیت رادیویی^۲ و افزایش دانسیته که متاتارس‌ها، متاکارپ‌ها و بندهای پروگزیمال انگشتان را در بر می‌گیرند. این تغییرات استخوانی پس از چند ماه ناپدید می‌شوند. این سندرم آسیب دائمی اندکی بر جا می‌گذارد یا هیچگونه آسیب دائمی بر جا نمی‌گذارد. از آنجا که خونسازی در استخوان‌های کوچک دست و پا با افزایش سن متوقف می‌شود، این سندرم به ندرت پس از ۵ سالگی دیده می‌شود.

بحران سلول داسی با درد اطراف مفصلی و گاه افوزیون‌های مفصلی همراه است. مفصل و منطقه اطراف آن گرم و نسبت به لمس حساس هستند. در بیشتر موارد زانوها و آرنج‌ها مبتلا هستند، ولی سایر مفاصل نیز می‌توانند درگیر

1- hand-foot syn.

2- radiohucency

مرکزی اجسام مهره‌ای می‌شود. این تغییرات با شدت کمتر در بیماری هموگلوبین سلول داسی و تالاسمی سلول داسی نیز دیده می‌شوند. در افراد طبیعی مغز قرمز استخوان عمدتاً در استخوان‌های محور بدن قرار دارد، ولی در بیماری سلول داسی در استخوان‌های اندام‌ها و حتی در استخوان‌های مچ دست و مچ پا یافت می‌شود. تحت فشار قرارگیری استخوان مهره ممکن است منجر به کیفوز پشت، و نرم‌شدگی استخوان در استابولوم ممکن است منجر به بیرون‌زدگی درون استابولوم^۳ (protrusio acetabuli) شوند.

تالاسمی تالاسمی β یک اختلال مادرزادی ساخت هموگلوبین است که با اختلال در تولید زنجیره‌های β مشخص می‌شود (فصل ۱۲۷). ناهنجاری‌های استخوانی و مفصلی در تالاسمی β روی می‌دهند، و بیشترین شیوع را در انواع ماژور و انترمیدیا دارند. در یک بررسی، تقریباً ۵۰٪ بیماران مبتلا به تالاسمی β دارای شواهد آرتروپاتی متقارن مچ پا بودند؛ این اختلال با یک درد مبهم ممتد و ثابت مشخص می‌شود که در حالت تحمل وزن بدن تشدید می‌شود. شروع بیماری در بیشتر موارد در دهه دوم یا سوم زندگی بوده است. شدت درد مچ پا در این بیماران متغیر بوده است. برخی از بیماران دچار درد خودمحدودشونده مچ پا بودند، که فقط پس از فعالیت بدنی پرزحمت و شدید ایجاد می‌شد و چند روز تا چند هفته طول می‌کشید. سایر بیماران مبتلا به درد مزمن مچ پا بودند که با راه رفتن بدتر می‌شد. در تعدادی از مبتلایان نشانه‌های بیماری سرانجام فروکش کرد. تحت فشار قراردادادن مچ پا، کالکانتوس یا پیشین‌پا^۴ در برخی از بیماران دردناک بود. مایع سینوویال در دو بیمار ماهیت غیرالتهابی داشت. در رادیوگرافی مچ پا استئونی، پهن‌شدگی فضاهای مغز استخوان (مدولاری)، نازک‌شدگی کورتکس‌ها، و ایجاد ترابیکولهای زمخت و درشت دیده می‌شد؛ این یافته‌ها به میزان زیادی ناشی از توسعه مغز استخوان بودند. فضای مفصلی حفظ شده بود. نمونه‌های استخوان سه بیمار نشانگر استئومالاسی، استئوپنی و شکستگی‌های ریز بودند. افزایش شمار استئوبلاست‌ها و نیز افزایش کانون‌های جذب

نامنظم کورتکس استخوان می‌شود. انفارکتوس مغز استخوان منجر به لیز، فیروز، و تشکیل استخوان جدید می‌شود. تمایز بالینی استئومیلیت و انفارکتوس استخوان از هم می‌تواند دشوار باشد؛ تصویربرداری از این نظر می‌تواند سودمند باشد. نکرور آواسکولار سر استخوان ران نزد حدود ۵٪ بیماران یافت می‌شود. این عارضه هم‌چنین در سر استخوان بازو و با شیوع کمتر در بخش دیستال استخوان ران، کوندیل‌های تی‌بیا، بخش دیستال رادیوس، جسم مهره، و سایر مناطق جنب‌مفصلی روی می‌دهد. نامنظمی سر استخوان ران و سایر سطوح مفصلی اغلب منجر به بیماری دژنراتیو مفصل می‌شود. در رادیوگرافی مفصل مبتلا ممکن است شفافیت رادیویی تکه‌تکه و کدورت (دانسیته) و در ادامه مسطح‌شدن استخوان دیده شوند. MRI تکنیک حساسی برای تشخیص مراحل اولیه نکرور آواسکولار و نیز انفارکتوس استخوان در هر جا است. در این بیماران، تعویض کامل مفصل هیپ و نصب پروتز در سایر مفاصل ممکن است کارکرد مفصل را بهبود بخشند و درد آن را برطرف کنند. آرتریت سیتیک گاه در بیماری سلول داسی دیده می‌شود (فصل ۱۵۷). مفاصل متعدد ممکن است دچار عفونت شوند. عفونت مفصل ممکن است ناشی از باکتری می‌بر اثر سوءکارکرد طحال یا ناشی از گسترش استئومیلیت از مناطق مجاور باشد. میکروارگاناسم‌های شایع‌تر عبارت‌اند از استافیلوکوک طلایی، استرپتوکوک، و سالمونلا. سالمونلا با همان فراوانی که در استئومیلیت یافت می‌شود، در آرتریت سیتیک دیده نمی‌شود. آرتریت نقرسی حاد در بیماری سلول داسی ناشایع است، اگرچه ۴۰٪ بیماران هیپراوریسمیک هستند. با این حال، اختلال مذکور می‌تواند در بیمارانی که عموماً انتظار نمی‌رود به نقرس مبتلا شوند (بیماران جوان، بیماران مؤنث) پدید آید. هیپراوریسمی ناشی از تولید بیش از حد اسید اوریک ثانوی به افزایش میزان تخریب و جایگزینی^۱ سلول‌های قرمز و نیز کاهش دفع کلیوی آن است. حملات بیماری ممکن است چند مفصل را درگیر کنند، و آرتریت‌سنتز باید به عنوان آزمون تشخیصی جهت تمایز عفونت از نقرس یا انفارکتوس سینوویال انجام شود.

هیپرپلازی مغز استخوان در بیماری سلول داسی موجب پهن‌شدگی حفرات مغز استخوان، نازک‌شدگی کورتکس‌ها، و ایجاد ترابیکول‌های زمخت و درشت و فنجانی‌شدن^۲ بخش

1- turnover

2- cupping

۳- فرونشینی کف استابولوم همراه با پیش‌آمدگی سر استخوان ران به درون آن (پیش‌آمدگی درون لگن)، که منجر به محدودیت حرکت مفصل هیپ می‌شود - مترجم.

4- forefoot: قسمت جلویی پا



شکل ۱-۳۹۷

آرتروپاتی شارکو همراه با دیابت

قندی. رادیوگرافی سمت لاترال پنجه با نشانگر از میان رفتن کامل قوس [پا] بر اثر قطعه‌قطعه شدن و جابجایی استخوانی در قسمت میانی پا (midfoot) است.

کوچک را مبتلا می‌کند. شدت درد از متوسط تا غیرقابل تحمل متفاوت است. مفاصل مبتلا می‌توانند گرم، اریتماتو، حساس به لمس و متورم باشند. آرتریت معمولاً دارای شروع ناگهانی است، از چند روز تا ۲ هفته طول می‌کشد، و منجر به صدمه مفصلی نمی‌شود. دوره‌های بیماری ممکن است مطرح‌کننده حملات نقرسی حاد باشند. حملات فراوانی در هر سال روی می‌دهند. مایع سینوویال مفاصل مبتلا التهابی نیست و محتوی تعداد اندکی سلول سفید و فاقد بلور است. درگیری مفصل ممکن است در واقع معرّف پری‌آرتریت یا پری‌تاندینیت التهابی و نه آرتریت حقیقی باشد. ماهیت گذرا و راجعه آرتریت ممکن است مطرح‌کننده تب روماتیسمی باشد، به‌ویژه به دلیل آن که مبتلایان به هیپرلیپوپروتئینمی ممکن است دارای افزایش ESR و افزایش تیترا آنتی‌استرپتولیزین O باشند (مورد آخر بسیار شایع است). حملات تاندینیت (شامل تاندون‌های بزرگ آشیل و پاتلار) می‌توانند به تدریج ظاهر شوند و فقط چند روز به طول بینجامند یا، همان‌گونه که در بالا ذکر شد، حاد باشند. بیماران در فواصل حملات ممکن است بی‌علامت باشند. تاندینیت آشیل و سایر تظاهرات مفصلی اغلب پیش از پیدایش گزانتوم‌ها ایجاد می‌شوند و ممکن است نخستین اثر بالینی

استخوانی در سطح استخوان وجود داشت. رنگ‌پذیری مربوط به وجود آهن در ترابکول‌های استخوانی، در استئوئید، و در خط سیمانی یافت می‌شد. سینوویوم نشانگر هیپرپلازی سلول‌های پوششی بود که محتوی رسوبات هموسیدرین بودند. اعتقاد بر آن بود که این آرتروپاتی با پاتولوژی زمینه‌ای استخوان در ارتباط است. نقش افزایش بار آهن یا متابولیسم ناهنجار استخوان در بیماری‌زایی این آرتروپاتی روشن نیست. این آرتروپاتی با داروهای ضد درد و شکسته‌بندی^۱ درمان می‌شد. هم‌چنین به منظور کاهش میزان خونسازی و توسعه مغز استخوان، به بیماران خون تزریق می‌شد.

در بیماران مبتلا به تالاسمی β ماژور و انترمدیا درگیری سایر مفاصل - شامل زانو، هیپ و شانه - نیز وجود دارد. هموکروماتوز اکتسابی همراه با آرتروپاتی در یک بیمار مبتلا به تالاسمی شرح داده شده است. آرتریت نقرسی و آرتریت سپتیک می‌توانند روی دهند. نکروز اواسکولار جزء تظاهرات تالاسمی نیست، زیرا هیچ‌گونه داسی‌شدن سلول قرمز وجود ندارد که منجر به ترومبوز و انفارکتوس شود.

تالاسمی β مینور (که به عنوان *trait* تالاسمی β هم شناخته می‌شود) نیز، با تظاهرات مفصلی همراه است. اولیگوآرتریت سرونگاتیو مزمن که عمدتاً مچ پا، مچ دست و آرنج را مبتلا می‌کند، توصیف شده است؛ این بیماران دارای سینوویت پایدار خفیف بدون افزوین‌های وسیع یا خوردگی‌های مفصلی بودند. دوره‌های راجعه یک آرتریت نامتقارن حاد نیز گزارش شده‌اند؛ این دوره‌ها کمتر از یک هفته طول می‌کشند و ممکن است زانو، مچ پا، شانه، آرنج، مچ دست، و مفاصل متاکارپوفالانژیال را مبتلا کنند. مکانیسم ایجاد این آرتروپاتی ناشناخته است. درمان با NSAIDها تأثیر ویژه‌ای نداشت.

اختلالات عضلانی - استخوانی همراه با

هیپرلیپیدی^۲

تظاهرات عضلانی - استخوانی یا پوستی ممکن است نخستین نشانه بالینی یک اختلال ارثی خاص در متابولیسم لیپوپروتئین باشند. مبتلایان به هیپرکلسترولمی خانوادگی (که قبلاً تحت عنوان هیپرلیپوپروتئینمی نوع II خوانده می‌شد)، ممکن است دارای پلی‌آرتریت مهاجر راجعه باشند که زانو‌ها و سایر مفاصل محیطی بزرگ و - تا حد کمتر - مفاصل محیطی

کاهندهٔ لیپید درمان می‌شوند روی دهد. اما، بیماران درمان‌شده با یک داروی مهارگر HMG-CoA ردوکتاز ممکن است درد عضلانی (میالژی) را تجربه کنند، و در تعدادی از بیماران ممکن است میوپاتی، میوزیت یا حتی رابدومیولیز روی دهد. بیمارانی که با مصرف استاتین میوزیت پیدا می‌کنند، ممکن است به دلیل وجود یک اختلال عضلانی زمینه‌ای مستعد این اثر نامطلوب باشند و پس از قطع دارو باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند. میوزیت با مصرف نیاسین نیز گزارش شده است (فصل ۳۸)، اما شیوع آن از میالژی کمتر است.

سندرم‌های عضلانی - استخوانی با هیپرلیپیدمی‌های مختلط (اختلالات شایع‌تری که در طب عمومی دیده می‌شوند)، همراهی آشکاری نداشته‌اند.

سایر آرتрит‌ها

بیماری مفصل نوروپاتیک

بیماری مفصل نوروپاتیک (مفصل شارکو) یک آرتريت تخریبی پیشرونده است که با از دست رفتن احساس درد، درک وضعیت فضایی بدن^۱، یا هر دو، همراه است. رفلکس‌های عضلانی طبیعی که حرکت مفصل را تنظیم و تعدیل می‌کنند، مختل شده‌اند. بدون این مکانیسم‌های حفاظتی، مفاصل در معرض ضربات مکرر قرار می‌گیرند، که منجر به صدمه پیشرونده غضروف و استخوان می‌شود. امروزه، دیابت قندی شایع‌ترین علت بیماری مفصل نوروپاتیک است (شکل ۱-۳۹۷). اختلالات مختلف دیگری با آرتريت نوروپاتیک همراهند، که شامل تاپس دورسالیس، جذام، یاز^۲، سیرنگومیلی، مننگومیلوسل، عدم حساسیت مادرزادی نسبت به درد، آتروفی عضلانی پروئثال (بیماری شارکو - ماری - توث)^۳، و آمیلوئیدوز هستند. در بیمارانی که تزیقات درون مفصلی گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده‌اند، یک آرتريت مشابه بیماری مفصل نوروپاتیک گزارش شده است، اما این یک عارضهٔ نادر است و در گروهی از بیماران مبتلا به استئوآرتريت زانو که هر ۳ ماه یک بار برای مدت ۲ سال

هیپرلیپوپروتئینمی باشند. حملات تاندینیت ممکن است به دنبال درمان با یک داروی کاهندهٔ لیپید روی دهند. با گذشت زمان، بیماران ممکن است گزانتوم‌های تاندونی در تاندون‌های آشیل، پاتلار (کشکی) و تاندون‌های اکستانسور دست و پا پیدا کنند. گزانتوم‌ها همچنین در تاندون پروئثال، نیام (آیونوروز) کف پای و ضریع پوشانندهٔ قسمت دیستال تی‌بیا گزارش شده‌اند. این گزانتوم‌ها درون رشته‌های تاندون قرار گرفته‌اند. گزانتوم‌های تکه‌ای^۱ توده‌های زیرپوستی نرمی هستند که بر روی سطوح اکستانسور آرنج، زانو و ینجهٔ دست، و نیز روی کفل‌ها قرار گرفته‌اند. آنها در دوران کودکی در بیماران هموزیگوت و پس از ۳۰ سالگی در بیماران هتروزیگوت ظاهر می‌شوند. بیماران با سطوح پلاسمايي بالای لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) و تری‌گلیسرید (که قبلاً تحت عنوان هیپرلیپوپروتئینمی نوع IV خوانده می‌شد) نیز، ممکن است دارای یک آرتريت التهابی خفیف باشند که مفاصل محیطی بزرگ و کوچک را مبتلا می‌کند (معمولاً با یک الگوی نامنقارن، و با درگیری فقط تعداد اندکی از مفاصل در یک زمان). زمان شروع آرتريت معمولاً در دورهٔ میانسالی است. آرتريت ممکن است پایدار یا راجعه، و همراه با دوره‌هایی باشد که چند روز تا چند هفته به طول می‌انجامد. برخی از بیماران ممکن است درد شدید یا خشکی صبحگاهی مفصل را تجربه کنند. حساسیت مفصل نسبت به لمس و هیپرستزی^۲ دورمفصلی نیز ممکن است وجود داشته باشند، همچنان که ضخیم‌شدگی سینوویال ممکن است موجود باشد. مایع مفصلی معمولاً غیرالتهابی و فاقد بلور است، ولی ممکن است شمار سلول‌های سفید خون (که عمدتاً سلول‌های تک‌هسته‌ای هستند) در آن افزایش یافته باشند. در رادیوگرافی ممکن است استئوپنی جنب‌مفصلی و ضایعات کیستیک دیده شوند. در تعدادی از بیماران، کبست‌های استخوانی بزرگ یافت شده‌اند. گزانتوم‌ها و کیست‌های استخوانی در سایر اختلالات لیپوپروتئین نیز دیده می‌شوند. بیمارزایی آرتريت در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی یا بیماران با سطوح بالای VLDL و تری‌گلیسرید، به خوبی شناخته نشده است. NSAIDها یا داروهای ضد درد، اگر هنگام نیاز مصرف شوند، معمولاً باعث بهبود مکفی نشانه‌های بیماری می‌شوند.

بهبود بالینی ممکن است در بیمارانی که با داروهای

1- tuberos xanthomas

۲- hyperesthesia: افزایش حساسیت نسبت به تحریک (حسی) - مترجم.

3- proprioception

۴- yaws: نوعی بیماری عفونی بومی مناطق گرمسیر - مترجم.

درون مفصلی گلوکوکورتیکوئید ایجاد می‌شود ناشی از اثر ضد درد گلوکوکورتیکوئیدها باشد که منجر به استفاده بیش از حد از مفصلی می‌شود که قبلاً صدمه دیده است؛ این امر موجب تسریع صدمه غضروف می‌شود (اگرچه صدمه غضروفی ناشی از استروئید در برخی از گونه‌های جانوری دیگر از انسان شایع‌تر است). مشخص نیست که چرا فقط تعدادی از بیماران مبتلا به نوروپاتی، به آرتریت نوروپاتیکی از نظر بالینی آشکار دچار می‌شوند.

تظاهرات بالینی

بیماری مفصل نوروپاتیکی معمولاً از یک مفصل واحد آغاز و سپس در مفاصل دیگر پدیدار می‌شود (بسته به اختلال نورولوژیک زمینه‌ای). مفصل مبتلا، به علت رشد بیش از حد استخوانی و افزون سینوویال، به طور پیشرونده بزرگ می‌شود. اجسام سست ممکن است در حفره مفصلی لمس شوند. همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند، بی‌ثباتی و ناپایداری مفصل، نیمه در رفتگی، و صدای ترق و تروق ایجاد می‌شوند. مفاصل نوروپاتیکی ممکن است به سرعت ایجاد شوند، و یک مفصل کاملاً به هم ریخته و سازمان نیافته^۱ همراه با قطعات متعدد استخوانی ممکن است در عرض چند هفته یا چند ماه ایجاد شود. میزان دردی که بیمار تجربه می‌کند، از آنچه براساس شدت درگیری مفصلی قابل انتظار خواهد بود، کمتر است. بیماران ممکن است به علت شکستگی‌های داخل مفصلی استئوفیت‌ها یا کوندیل‌ها، درد ناگهانی مفصل را تجربه کنند.

آرتریت نوروپاتیکی در بیشترین موارد در بیماران مبتلا به دیابت قندی دیده می‌شود، و میزان بروز آن تقریباً ۵٪ است. سن معمول آغاز بیماری ۵۰ سالگی یا بیشتر به دنبال سال‌ها ابتلا به دیابت است، ولی استثنائاتی نیز وجود دارند. مفاصل تارسال و تارسومتاتارسال بیشترین مناطق ابتلا هستند، و پس از آنها مفاصل متاتارسوفالانژیال و تالوتی‌بیال قرار دارند. زانوها و مهره‌ها گاه مبتلا می‌شوند. بیماران اغلب آغاز درد پا را به یک ضربه پیشین مانند پیچ‌خوردگی یا نسبت می‌دهند. تغییرات نوروپاتیکی ممکن است به سرعت پس از

اختلالات همراه با بیماری مفصل نوروپاتیکی

جدول ۲-۳۹۷

دیابت قندی	آمیونیدوز
تایس دورسالیس	جدام
منگوملوس	عدم حساسیت مادرزادی نسبت به درد
سیرنگومیلی	آنبوفی عضلانی برونثال

تزریقات درون مفصلی گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده بودند مشاهده نشد. توزیع درگیری مفصل بستگی به اختلال نورولوژیک زمینه‌ای دارد (جدول ۲-۳۹۷). در تایس دورسالیس بیشتر زانو، هیپ و مچ پا، در سیرنگومیلی بیشتر مفصل استخوان بازو با گلوئید^۲، آرنج و مچ دست، و در دیابت قندی بیشتر مفاصل تارسال و تارسومتاتارسال مبتلا هستند.

آسیب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی

تغییرات آسیب‌شناختی در مفصل نوروپاتیکی همانند آنچه هستند که در مفصل مبتلا به استئوآرتریت شدید یافت می‌شود. قطعه‌قطعه شدن^۳ و در نهایت از دست رفتن غضروف مفصلی همراه با عاجی شدن^۴ استخوان زیرین یافت می‌شوند. استئوفیت‌ها در حاشیه‌های مفصل یافت می‌شوند. در صورت وجود بیماری پیشرفته‌تر، ساییدگی‌هایی در سطح مفصل وجود دارند. شکستگی‌ها، استخوان مرده (غیرزنده)، اجسام سست^۴ درون مفصلی، و قطعات بسیار ریز (میکروسکوپی) غضروف و استخوان ممکن است وجود داشته باشند.

تصور می‌شود که دست‌کم دو مکانیسم زمینه‌ای در بیماری‌زایی آرتریت نوروپاتیکی دخالت داشته باشند. اعتقاد بر آن است که وجود یک ناهنجاری در دستگاه عصبی خودمختار مسئول از تنظیم خارج شدن جریان خون وارده به مفصل و به دنبال آن خوردگی (جذب) استخوان است. از دست رفتن استخوان، به‌ویژه در پای دیابتی، ممکن است تظاهر اولیه باشد. با از دست رفتن حس درد عمقی، درک وضعیت فضایی بدن، و رفلکس‌های عصبی - عضلانی حفاظتی، مفصل در معرض صدمات جزئی مکرر قرار می‌گیرد که موجب پارگی‌های لیگامانی و شکستگی‌های استخوانی می‌شوند. تصور می‌شود صدمه‌ای که به دنبال تزریقات مکرر

1- glenohumeral joint

۲- fragmentation: فراگمانتاسیون، پاره پاره شدن

۳- eburnation: تبدیل استخوان به توده‌ای سخت و عاج‌مانند

4- loose bodies

5- disorganized

یک شکستگی یا دررفتگی^۱ [استخوان‌های] پنجه پا ایجاد شوند. تورم پنجه پا و مچ پا اغلب وجود دارد. کلاپس رو به پایین استخوان‌های تارسال (مچ پا) منجر به تحدب کف پا می‌شود، که تحت عنوان «پای گهواره‌ای»^۲ خوانده می‌شود. استئوفیت‌های بزرگ ممکن است از نوک (رأس) پنجه پا بیرون بزنند. در بسیاری از موارد کالوس‌هایی^۳ بر روی سر استخوان‌های متاتارس تشکیل می‌شوند و ممکن است موجب پیدایش زخم‌های آلوده (عفونی) و استئومیلیت شوند. ادعاهای مربوط به ارزش ابزارهای محافظ که در موضع قرار داده می‌شوند و وسایل ارتوتیک، و نیز معاینه منظم پنجه پا، اغراق‌آمیز نیستند. در عکسبرداری ممکن است خوردگی (جذب) و نازک‌شدگی بخش دیستال استخوان‌های متاتارس دیده شوند. اصطلاح شکستگی - دررفتگی لیس‌فرانک^۴ گاه برای توصیف تغییرات تخریبی در مفصل تارسومتاتارسال به کار می‌رود.

تشخیص

تشخیص آرتریت نوروپاتیک براساس تظاهرات بالینی و یافته‌های رادیوگرافیک مشخصه در یک بیمار مبتلا به نوروپاتی حسی زمینه‌ای قرار دارد. تشخیص‌های افتراقی آرتریت نوروپاتیک وابسته به شدت فرآیند مربوطه هستند و عبارت‌اند از استئومیلیت، نکروز آواسکولار، استئوآرتریت پیشرفته، شکستگی‌های ناشی از استرس (فشار)، و بیماری رسوب پیروفسفات کلسیم. رادیوگرافی در آرتریت نوروپاتیک در ابتدا نشانگر تغییرات استئوآرتریت شامل نازک‌شدگی فضای مفصلی، اسکروز استخوان زیر غضروفی، استئوفیت، و افزویون‌های مفصلی است؛ بعداً، تغییرات شدید تخریبی و هیپرتروفیک پدید می‌آیند. تمایز یافته‌های رادیوگرافیک آرتریت نوروپاتیک و استئومیلیت از یکدیگر، به‌ویژه در پای دیابتی، ممکن است دشوار باشد. حاشیه‌های مفصل در آرتریت نوروپاتیک واضح و مشخص هستند، در حالی که در استئومیلیت مبهم و نامشخص هستند. مطالعات تصویربرداری ممکن است سودمند باشند، ولی کشت بافت حاصل از مفصل اغلب برای رد استئومیلیت مورد نیاز است. MRI و اسکن استخوان با استفاده از لکوسیت‌ها یا IgG نشاندار شده با ایندیوم -۱۱۱، که نشانگر افزایش میزان جذب در استئومیلیت ولی نه در مفصل نوروپاتیک است، ممکن

است سودمند باشند. اسکن استخوان با استفاده از تکنیزوم نمی‌تواند استئومیلیت را از آرتریت نوروپاتیک متمایز کند، زیرا افزایش میزان جذب در هر دو دیده می‌شود. مایع مفصلی در آرتریت نوروپاتیک ماهیت غیرالتهابی دارد؛ ممکن است زردرنگ یا حتی خونی باشد؛ و می‌تواند محتوی قطعات سینوویوم، غضروف، و استخوان باشد. وجود بلورهای دی‌هیدرات پیروفسفات کلسیم مطرح‌کننده تشخیص آرتریتی ناشی از بلور است. در غیاب این بلورها، شمار بالای لکوسیت‌ها می‌تواند نشانگر استئومیلیت باشد.

درمان بیماری مفصل نوروپاتیک

هدف اولیه درمان عبارت از ثابت (پایدار) کردن مفصل است. درمان اختلال زمینه‌ای، حتی اگر موفقیت‌آمیز باشد، معمولاً تأثیری بر بیماری استقرار یافته مفصل ندارد. پریس و آتل سودمند هستند. استفاده از آنها نیازمند مراقبت دقیق است، زیرا بیماران ممکن است قادر نباشند از روی یک پریس که به خوبی با اندام آنها تنظیم نشده است، فشار مربوطه را ارزیابی و درک کنند. در بیمار دیابتی، تشخیص زودرس پای شارکو و درمان آن، از طریق جلوگیری از تحمل وزن بدن توسط پا برای دست‌کم ۸ هفته، احتمالاً می‌تواند جلوی پیدایش بیماری شدید [مفصلی] را بگیرد. جوش دادن^۵ یک مفصل ناپایدار و نااثبات ممکن است کارکرد آن را بهبود بخشد و درد آن را کاهش دهد، ولی ناچوش‌خوردگی^۶ شایع است، به‌ویژه زمانی که میزان بی‌حرکت‌کردن مفصل ناکافی باشد.

استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک و کلاپینگ

استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک (HOA) با چماقی‌شدن (کلاپینگ)^۷ انگشتان و، در مراحل پیشرفته‌تر، تشکیل استخوان جدید در ضریع و افزویون سینوویال مشخص می‌شود. HOA می‌تواند به شکل اولیه یا خانوادگی روی

1- dislocation

2- rocker foot

3- calluses

4- Lisfranc fracture-dislocation

5- fusion

6- nonunion

7- clubbing

لگن نیز مبتلا می‌شوند. غشاهای بین‌استخوانی مجاور ممکن است استخوانی شوند. توزیع تظاهرات استخوانی معمولاً دوطرفه و متقارن است. بافت نرم روی ثلث دیستال بازو و ساق یا ممکن است ضخیم شود. تکثیر بافت همبند در بستر ناخن و سطح (بالشتک) کفی^۲ انگشتان روی می‌دهد و به بندهای دیستال انگشتان یک ظاهر چماقی می‌دهد. عروق خونی کوچک در انگشتان چماقی گشاد و دارای دیواره‌های ضخیم‌شده هستند. افزون بر این، تعداد پیوندهای شریانی - وریدی افزایش می‌یابد.

نظریه‌های مختلفی برای بیماری‌زایی HOA پیشنهاد شده‌اند، ولی بسیاری از آنها یا رد شده‌اند یا نتوانسته‌اند توجیه‌گر پیدایش بیماری در تمام اختلالات بالینی همراه HOA باشند. نظریه‌های نوروزیک و هومورال، که قبلاً پیشنهاد شده‌اند، دیگر توجیه محتمل پیدایش HOA به حساب نمی‌آیند. بررسی‌های مربوطه مطرح‌کننده نقشی برای پلاکتها در پیدایش HOA بوده‌اند. مشاهده شده است که مگاکاریوسیت‌ها و ذرات بزرگ پلاکتی، که در جریان خون وریدی وجود دارند، در حین گذر از ریه طبیعی پاره‌پاره می‌شوند. در مبتلایان به بیماری سیانوزدهنده مادرزادی قلب و در سایر اختلالاتی که با شانت راست به چپ همراهند، این ذرات بزرگ پلاکتی ریه را میان‌رُ می‌زنند و به بخش دیستال اندام‌ها (جایی که می‌توانند با سلول‌های آندوتلیال برهم‌کنش نشان دهند) می‌رسند. فعال‌شدگی پلاکت - سلول آندوتلیال در بخش دیستال اندام‌ها می‌تواند منجر به آزادسازی فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) و سایر عواملی شود که منجر به تکثیر بافت همبند و ضریع می‌شوند. تحریک فیبروبلاستها به وسیله PDGF و فاکتور رشد ترانسفورمان β منجر به رشد سلول و ساخت کلاژن می‌شود. افزایش سطح پلاسمایی آنتی‌ژن فاکتور فون ویلبراند در بیماران مبتلا به هر دو شکل اولیه و ثانویه HOA یافت شده است، که دلالت بر فعال‌شدگی یا صدمه آندوتلیال دارد. ناهنجاری‌های روند ساخت کلاژن در پوست مبتلا در بیماران دچار HOA اولیه نشان داده شده‌اند. بدون تردید عوامل دیگری در بیماری‌زایی HOA دخالت دارند، و برای درک بهتر این اختلال بررسی‌های بیشتری مورد نیاز هستند.



شکل ۲-۳۹۷ چماقی شدن انگشتان دست.

دهد، و شروع آن می‌تواند در دوران کودکی باشد. HOA ثانویه با بدخیمی‌های داخل‌سینه‌ای، بیماری چرکی ریه و برخی از بیماری‌های هیپوکسمیک آن، بیماری مادرزادی قلب، و گروهی از اختلالات دیگر همراه است. کلاپینگ تقریباً همیشه یکی از تظاهرات HOA است، ولی می‌تواند به صورت یک تظاهر جداگانه و منفرد نیز روی دهد (شکل ۲-۳۹۷). وجود کلاپینگ منفرد می‌تواند مادرزادی یا معرف یک مرحله زودرس یا یک جزء در طیف HOA باشد. وجود کلاپینگ منفرد اکتسابی همان ارزش و اهمیت بالینی کلاپینگ همراه با پریوستیت را دارد.

آسیب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی HOA اکتسابی

در HOA، تغییرات استخوانی در بخش دیستال اندام‌ها به‌صورت پریوستیت شروع می‌شوند و به دنبال آن تشکیل استخوان جدید روی خواهد داد. در این مرحله، یک منطقه شفاف به پرتو^۱ ممکن است میان استخوان ضریعی جدید و کورتکس زیرین دیده شود. با پیشرفت این روند، لایه‌های متعدد استخوان جدید ته‌نشین می‌شوند و در مجاورت کورتکس قرار می‌گیرند؛ این امر موجب ضخیم‌شدگی کورتکس می‌شود. بخش خارجی استخوان دارای ظاهری لایه‌لایه و سطحی نامنظم است. در ابتدا، روند تشکیل استخوان جدید در ضریع دیافیزهای پروگزیمال و دیستال تی‌بیا، فیولا، رادیوس، و اولنا و، در موارد کمتر، استخوان ران، بازو، مکتارپها، متاتارسها و بندهای انگشتان را درگیر می‌کند. گاه استخوان کتف، ترقوه، دنده‌ها و استخوان‌های

تظاهرات بالینی

HOA اولیه یا خانوادگی، که پاکی درموپریوستیت^۱ یا سندرم *Touraine-Solente-Golé* نیز خوانده می‌شود، معمولاً به‌طور موزی و پنهانی در دوره بلوغ آغاز می‌شود. در تعداد کمتری از بیماران، شروع بیماری در دهه نخست زندگی است. این اختلال به صورت یک صفت اتوزومی غالب با درجات متغیری از بروز^۲ به ارث می‌رسد و در پسران ۹ برابر دختران شایع است. تقریباً یک‌سوم بیماران دارای تاریخیچه خانوادگی HOA اولیه هستند.

HOA اولیه با کلایینگ (چماقی شدن انگشتان)، پریوستیت، و تظاهرات نامعمول پوستی مشخص می‌شود. تعداد اندکی از این بیماران به کلایینگ مبتلا نمی‌شوند. تغییرات پوستی و پریوستیت تظاهرات مشخص این سندرم هستند. پوست ضخیم و خشن می‌شود. چین‌های عمیق بینی - لبی پدیدار می‌شوند، و پیشانی ممکن است چین و چروک پیدا کند. بیماران ممکن است مبتلا به افتادگی پلک^۳ شوند و پلک‌هایشان ممکن است سنگین به نظر برسند. پوست اغلب روغنی و چرب است، و تعریق بیش از حد دست‌ها و پاها ممکن است وجود داشته باشد. بیماران همچنین ممکن است به آکنه^۴ وولگاریس، سبوره، و فولیکولیت مبتلا شوند. در تعدادی از بیماران پوست روی سر بسیار ضخیم و چین و چروک‌دار می‌شود (تظاهراتی که از نظر توصیفی شکنجی شدن پوست سر^۴ نامیده شده است). بخش دیستال اندام‌ها، به ویژه ساق پا، به دلیل تکثیر استخوان جدید و بافت نرم ضخیم می‌شود؛ وقتی این پدیده گسترده و شدید باشد، بخش دیستال اندام‌های تحتانی شبیه پای فیل می‌شود. پریوستیت معمولاً دردناک نیست (آن‌گونه که ممکن است در HOA ثانویه باشد). چماقی شدن انگشتان دست ممکن است شدید باشد و موجب ایجاد دفرمیتی‌های بزرگ پیازی^۵ و زشتی و بی‌قوارگی اندام شود. انگشتان پا نیز ممکن است چماقی شوند. بیماران ممکن است درد مفصلی و دورمفصلی را تجربه کنند (به ویژه در مچ پا و زانو)، و حرکت مفصل ممکن است به دلیل رشد بیش از حد استخوان در اطراف مفصل کمی محدود شود. افزونی‌های غیرالتهابی در مچ دست، زانو، و مچ پا ایجاد می‌شوند. هیپرتروفی سینوویال یافت نمی‌شود. ناهنجاری‌های همراه که در بیماران مبتلا به HOA اولیه دیده می‌شوند، عبارت‌اند از گاستروپاتی

هیپرتروفیک، نارسایی مغز استخوان، رویش موی ناحیه پوبیک به صورت زنانه، ژینکوماستی، و نقائص ملاحجهای جمجمه‌ای. در بیماران مبتلا به HOA اولیه، نشانه‌های بیماری با فرارسیدن دوره بلوغ ناپدید می‌شوند.

HOA ثانوی به یک بیماری زمینه‌ای، با شیوعی بیش از HOA اولیه روی می‌دهد. این بیماری همراه با بسیاری از اختلالات یافت می‌شود و ممکن است ماه‌ها پیش از تظاهرات بالینی اختلال همراه ایجاد گردد. در مبتلایان به بیماری‌های همراه، کلایینگ از سندرم کامل HOA شایع‌تر است. از آنجا که کلایینگ معمولاً بدون علامت است و در طول چند ماه تکوین می‌یابد، در بیشتر موارد نخست توسط پزشک و نه بیمار مورد توجه قرار می‌گیرد. بیماران ممکن است احساس سوزشی را در نوک انگشتان خویش تجربه کنند. کلایینگ با پهن شدن نوک انگشتان، بزرگ شدن قسمت دیستال بالشتک کفی، محدب شدن محیط ناخن، و از میان رفتن زاویه ۱۵° طبیعی بین قسمت پروگزیمال ناخن و کوتیکول مشخص می‌شود. ضخیم‌شدگی انگشت در قاعده ناخن، بیش از ضخیم‌شدگی آن در ناحیه مفصل بین‌بندی دیستال است. یک روش عینی برای اندازه‌گیری کلایینگ عبارت از تعیین قطر هر ۱۰ انگشت در قاعده ناخن و در مفصل بین‌بندی دیستال است. هنگامی که مجموع ارقام (نسبت‌های) جداگانه انگشتان بیش از ۱۰ باشد، کلایینگ وجود دارد^۶. در بالین بیمار، می‌توان با قراردادن سطح دورسال (پشتی) بندهای دیستال انگشتان چهارم در کنار یکدیگر، در حالی که ناخن‌های انگشتان چهارم مقابل یکدیگر قرار گرفته‌اند، کلایینگ را ارزیابی کرد. به‌طور طبیعی، یک ناحیه خالی (باز) بین قاعده ناخن‌هایی که مقابل یکدیگر قرار گرفته‌اند دیده می‌شود؛ هنگامی که کلایینگ وجود داشته باشد، این فضای خالی دیگر قابل رؤیت نیست. قاعده ناخن وقتی فشار داده شود اسفنجی به‌نظر می‌رسد، و ناخن را می‌توان به آسانی از بستر آن جدا کرد و تکان داد. وقتی کلایینگ پیشرفته باشد، انگشت ممکن است ظاهری شبیه

1- pachydermoperiostitis

2- expression

3- ptosis: پتوز

4- cutis verticis gyrata

5- bulbous

۶- منظور آن است که نسبت قطر انگشت در قاعده ناخن به قطر آن در مفصل بین‌بندی دیستال برای هر انگشت به‌طور جداگانه محاسبه شود و سپس ارقام مربوط به هر ۱۰ انگشت با هم جمع شوند - مترجم.

اختلالاتی که با استئوآرتروپاتی
هیپرتروفیک همراه هستند

جدول ۳-۳۹۷

ریوی

کارسینوم برونکوزنیک و سایر نئوپلاسم‌ها

آبسه‌های ریه، آمپیم، برونشکتازی

نومونیت بینابینی مزمن

فیبروز کیستیک

سارکوئیدوز

گواریشی

بیماری التهابی روده

اسپرو

نئوپلاسم‌ها: مری، کبد، روده

قلبی - عروقی

بیماری مادرزادی سیانوز دهنده قلب

آندوکاردیت باکتریایی تحت حاد

عفونت پیوندهای شریانی*

آنورسم آئورت**

آنورسم شریانی اصلی اندام‌ها*

بازماندن مجرای شریانی**

فیستول شریانی - وریدی در عروق اصلی اندام‌ها*

تیروئید (آکروباتی تیروئیدی)

هیپرتیروئیدی (بیماری گریوز)

* درگیری یکطرفه.

** درگیری دوطرفه اندام تحتانی.

مبتلایان به بیماری مادرزادی قلب همراه با شانت راست به چپ، شیوع کلایینگ به تنهایی بیش از سندرم کامل HOA است.

کلایینگ یکطرفه همراه با آنورسم‌های شریانی اصلی اندام‌ها، عفونت پیوندهای شریانی، و فیستول شریانی - وریدی عروق براکیال یافت شده است. کلایینگ انگشتان پا ولی نه انگشتان دست، با آنورسم عفونی آئورت شکمی و بازماندن مجرای شریانی همراه بوده است. کلایینگ یک انگشت واحد ممکن است به دنبال ضربه ایجاد شود و در نقرس توفوس دار و سارکوئیدوز گزارش شده است. با وجود آن که در بیشتر بیماری‌ها شیوع کلایینگ از سندرم کامل بیشتر است، اما پریوستیت در غیاب کلایینگ در اندام مبتلا در بیمارانی دارای پیوندهای شریانی عفونی دیده شده است.

چوب طبل داشته باشد، و مفصل بین‌بندی دیستال می‌تواند در وضعیت هیپراکستانسیون باشد. درگیری ضریع در بخش دیستال اندام‌ها ممکن است یک درد مبهم سوزشی یا عمقی ایجاد کند. درد، که می‌تواند کاملاً تحمل‌ناپذیر باشد، با آویزان کردن اندام مبتلا در کنار بدن^۱ تشدید می‌شود و با بالا آوردن آن بهبود می‌یابد. اعمال فشار بر روی بخش دیستال ساعد و ساق پا یا دق آرام (زدن ضربه ملایم به) بخش دیستال استخوان‌های بلند مانند تی‌بیا ممکن است کاملاً دردناک باشد.

بیماران ممکن است درد مفصل (در بیشتر موارد در مچ پا، مچ دست، و زانو) را تجربه کنند. افزویون‌های مفصلی ممکن است وجود داشته باشند؛ آنها معمولاً کوچک و دارای ماهیت غیرالتهابی هستند. مفاصل کوچک پنجه دست به ندرت مبتلا می‌شوند. درد شدید مفصل یا استخوان‌های بلند ممکن است نشانه موجود^۲ یک بدخیمی زمینه‌ای ریه باشد و می‌تواند پیش از پیدایش کلایینگ ایجاد شود. افزون بر این، وقتی HOA با بدخیمی (به‌ویژه کارسینوم برونکوزنیک) همراه باشد، تمایل دارد که سریعتر پیشرفت کند. افزویون‌های زانو که غیرالتهابی هستند اما با میزان متغیری از درد همراهند، می‌توانند پیش از پیدایش کلایینگ و نشانه‌های پریوستیت دیستال پدید آیند. بر خلاف HOA اولیه، تعریق شدید و روغنی (چرب) بودن پوست یا ضخیم‌شدگی پوست صورت در HOA ثانویه ناشایع هستند. HOA در ۱۰-۵٪ مبتلایان به بدخیمی‌های داخل‌سینه‌ای روی می‌دهد، که شایع‌ترین آنها عبارت‌اند از کارسینوم برونکوزنیک و تومورهای پرده جنب (جدول ۳-۳۹۷). متاستازهای ریه به ندرت موجب HOA می‌شوند. HOA هم‌چنین در مبتلایان به عفونت‌های داخل‌سینه‌ای - شامل آبسه‌های ریه، آمپیم، و برونشکتازی - دیده می‌شود، اما در سل ریوی نادر است. HOA ممکن است همراه با پنومونیت بینابینی مزمن، سارکوئیدوز، و فیبروز کیستیک نیز یافت شود. در بیماری اخیر، کلایینگ شایع‌تر از سندرم کامل HOA است. سایر علل کلایینگ عبارت‌اند از بیماری مادرزادی قلب همراه با شانت راست به چپ، آندوکاردیت باکتریایی، بیماری کرون، کولیت زخم‌گین (اولسراتیو)، اسپرو، و نئوپلاسم‌های مری، کبد، و روده کوچک و بزرگ. در

سندرم دیستروفی سمپاتیک رفلکسی

سندرم دیستروفی سمپاتیک رفلکسی هم‌اکنون در نظام طبقه‌بندی جدید «انجمن بین‌المللی بررسی درد»^۶ تحت عنوان سندرم درد منطقه‌ای کمپلکس^۷، نوع ۱، خوانده می‌شود. این بیماری با درد و تورم، معمولاً در قسمت دیستال یکی از اندام‌ها، همراه با ناپایداری (بی‌ثباتی) وازوموتور، تغییرات تروپیک پوست، و پیدایش سریع دیمینرالیزاسیون استخوانی مشخص می‌شود. سندرم دیستروفی سمپاتیک رفلکسی، شامل درمان آن، با جزئیات بیشتر در فصل ۴۵۴ آمده است.

سندرم تایتز و کوستوکوندريت

سندرم تایتز^۸ به صورت تورم دردناک یک یا چند مفصل کوستوکوندرال (مفصل دنده با غضروف) بروز می‌یابد. سن شروع بیماری معمولاً زیر ۴۰ سالگی است، و هر دو جنس به یک نسبت مبتلا می‌شوند. در بیشتر بیماران فقط یک مفصل مبتلا است (معمولاً مفصل کوستوکوندرال دوم یا سوم). شروع درد بخش قدامی قفسه سینه ممکن است ناگهانی یا تدریجی باشد. درد ممکن است به بازوها یا شانه تیر بکشد و با عطسه، سرفه، دم عمیق، یا حرکات پیچشی قفسه سینه تشدید می‌شود. اصطلاح کوستوکوندريت و سندرم تایتز اغلب به جای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند، ولی برخی از مؤلفین اصطلاح اول را به درد بدون تورم مفاصل کوستوکوندرال محدود می‌کنند. کوستوکوندريت در بیماران بالای ۴۰ سال دیده می‌شود، تمایل به درگیرکردن مفاصل کوستوکوندرال سوم، چهارم و پنجم دارد، و در زنان بیشتر روی می‌دهد. هر دو سندرم ممکن است از دردی که منشأ آن قلب یا بخش فوقانی شکم است، تقلید کنند. آرتریت روماتوئید، اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت واکنشی ممکن است مفاصل کوستوکوندرال را مبتلا کنند، ولی از روی سایر علایم بالینی خویش به آسانی تشخیص داده می‌شوند. سایر علل استخوانی درد دیواره قسمت قدامی قفسه سینه

هیپرتیروئیدی (بیماری گریوز^۱)، درمان شده یا نشده، گاه با کالاینک و پریوستیت استخوان‌های پنجه دست و پا همراه است. این اختلال تحت عنوان آکروپاکی تیروئیدی^۲ خوانده می‌شود. پریوستیت می‌تواند بدون علامت باشد و در قسمت میانی تنه و بخش دیافیزی استخوان‌های متاکارپ و بندهای انگشتان روی می‌دهد. درد شدید مفاصل پنجه دست می‌تواند پدید آید؛ این درد ممکن است به درمان موفقیت‌آمیز سوءاکرکد تیروئید پاسخ دهد. استخوان‌های بلند اندام‌ها به ندرت مبتلا هستند. افزایش سطح محرک تیروئیدی طولی‌الثر^۳ در سرم این بیماران یافت می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی

ناهنجاری‌های آزمایشگاهی منعکس‌کننده اختلال زمینه‌ای هستند. مایع سینوویال مفاصل مبتلا دارای کمتر از ۵۰۰ سلول سفید در میکرولیتر است، و بیشتر آنها تک‌هسته‌ای هستند. در پرتونگاری یک خط رادیولوسنت (شفاف) کمرنگ و ناواضح در زیر استخوان ضریعی جدید در طول بدنه استخوان‌های بلند در انتهای دیستال آنها دیده می‌شود. این تغییرات بیشتر در مچ پا، مچ دست و زانو دیده می‌شوند. در انتهای قسمت دیستال بندهای انگشتان ممکن است جذب استخوانی دیده شود. در بررسی‌های رادیونوکلید، جذب خطی پری‌کورتیکال^۴ در طول حاشیه‌های کورتیکال (قشری) استخوان‌های بلند دیده می‌شود که ممکن است پیش از هر گونه تغییر رادیوگرافیک وجود داشته باشد.

استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک

درمان

درمان استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک عبارت از تشخیص اختلال همراه مربوطه و درمان مناسب آن است. نشانه‌ها و علایم استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک ممکن است با برداشت یا شیمی‌درمانی مؤثر یک تومور یا با درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت روی مزمن و تخلیه (درناژ) منطقه عفونی به‌طور کامل ناپدید شوند. واگوتومی یا مهاره عصب واگ از طریق پوست منجر به بهبود علامتی در برخی از بیماران می‌شود. NSAID ها یا داروهای ضد درد ممکن است در مهار نشانه‌های استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک کمک کنند.

1- Graves' dis.

2- thyroid acropachy

3- long-acting thyroid stimulator

4- pericortical: اطراف کورتیکی، دورکورتیکی

5- block: وقفه

6- International Association for the Study of Pain

7- complex regional pain syndrome

8- Tietze syn.

ناگهانی عضله شود. با این حال، مشخص شده است که این بافته‌ها برای سندرم درد میوفاسیال جنبهٔ انحصاری ندارند، زیرا در یک مطالعهٔ کنترل شده آنها در برخی از افراد "طبیعی" نیز وجود داشته‌اند. درد میوفاسیال در بیشتر موارد بخش خلفی گردن، بخش تحتانی کمر، شانه‌ها و سینه را مبتلا می‌کند. درد مزمن در عضلات بخش خلفی گردن ممکن است مشتمل بر ارجاع درد از یک نقطهٔ حساس در عضلهٔ بلندکنندهٔ گردن یا بخش فوقانی عضلهٔ تراپزیوس به سر باشد، که منجر به سردرد مداومی می‌شود که می‌تواند چند روز طول بکشد. نقاط حساس در عضلات اطراف مهره‌ای بخش تحتانی کمر ممکن است درد را به کفل‌ها ارجاع دهند. درد ممکن است از یک نقطه حساس در عضله گلوئوس مدیوس (سرینی داخلی) به پایین در ساق پا ارجاع شود و می‌تواند از درد سیاتیک تقلید کند. یک نقطهٔ حساس در عضله انفراسپیناتوس می‌تواند درد موضعی و ارجاعی بر روی بخش خارجی دلتوئید و رو به پایین در خارج بازو درون دست ایجاد کند. تزریق یک بیخس‌کننده موضعی مانند لیدوکائین ۱٪ درون نقطه حساس اغلب باعث دست‌کم بهبود گذرای درد می‌شود. یک تکنیک سودمند دیگر عبارت است از ابتدا پاشیدن (اسپری کردن) یک دارو مانند کلرید اتیل از نقطهٔ حساس تا منطقهٔ ارجاع درد، و سپس ایجاد کشش در عضله. ممکن است نیاز باشد که این مانور چندین بار تکرار شود. ماساژ و استفاده از اولتراسون در منطقه مبتلا نیز ممکن است سودمند باشند. روش‌های جلوگیری از فشارهای عضلانی مرتبط با کار و استراحت باید به بیماران آموزش داده شوند. وضعیت قرارگیری بدن^۷ و وضعیت بدن هنگام استراحت در پیش‌گیری از کشش (وارد آمدن فشار بر) عضله اهمیت دارند. پیش‌آگهی در بیشتر بیماران خوب است. برخی از بیماران، سندرم درد میوفاسیال محدود به یک منطقه ممکن است به فیبرومیالزی فراگیرتر (فصل ۳۹۶) تبدیل شود. خواب غیرطبیعی یا خوابی که منجر به رفع خستگی نمی‌شود یک یافتهٔ شایع در این بیماران است و ممکن است نیازمند بررسی جداگانه و اختصاصی باشد.

عبارت‌اند از درد زائده گزیفوئید^۱ و سندرم دنده لغزنده^۲ که معمولاً دنده دهم را مبتلا می‌کند. بدخیمی‌هایی مانند سرطان پستان، سرطان پروستات، پلاسماسل سیتوم و سارکوم ممکن است به دنده‌ها، مهره‌های سینه‌ای یا دیواره قفسه سینه تهاجم و نشانه‌هایی ایجاد کنند که مطرح‌کنندهٔ سندرم تایتز هستند. بیماران مبتلا به استئومالاسی ممکن است درد شدید دنده، با یا بدون شکستگی‌های ریز مسجّل شده، داشته باشند. اختلالات فوق از طریق پرتونگاری، اسکن استخوان، اندازه‌گیری ویتامین D، یا بیوپسی قابل تشخیص و تمایز هستند. داروهای ضد درد، داروهای ضد التهابی، و تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئید معمولاً نشانه‌های کوستوکوندريت/ سندرم تایتز را بهبود می‌بخشند. باید دقت شود که سندرم‌های فوق در بیماران مبتلا به سندرم‌های درد حاد سینه بیش از حد واقعی تشخیص داده نشوند^۳. بسیاری از بیماران نسبت به لمس بسیار قوی مفاصل کوستوکوندرال حساس هستند.

سندرم درد میوفاسیال

سندرم درد میوفاسیال با مناطق متعدد درد و حساسیت عضلانی - استخوانی لوکالیزه همراه با وجود نقاط حساس به لمس مشخص می‌شود. درد عمقی و ثابت و مداوم است و ممکن است با یک احساس سوزش همراه باشد. درد میوفاسیال ممکن است منطقه‌ای^۴ باشد و به دنبال ضربه، استفاده بیش از حد از اندام، یا انقباض ایستای^۵ طولانی مدت یک عضله یا گروهی از عضلات ایجاد شود، که می‌تواند هنگام خواندن و نوشتن در پشت میز تحریر یا هنگام کار با کامپیوتر روی دهد. افزون بر این، این سندرم می‌تواند با استئومیلیت زمینه‌ای گردن یا بخش تحتانی کمر همراه باشد. درد می‌تواند از نقاط حساس به مناطق مشخصی دور از منطقهٔ حساس اولیه ارجاع شود. لمس نقاط حساس باعث پیدایش مجدد یا تشدید درد می‌شود. نقاط حساس معمولاً در مرکز یکی از اندام‌های عضلانی قرار گرفته‌اند، ولی می‌توانند در مناطق دیگری نیز باشند (مانند پیوستگاه دنده و جناغ، زائده گزیفوئید، محل اتصال لیگامان‌ها و تاندون‌ها [به استخوان]، فاسیاء و نواحی چربی بدن). مناطق حساس در عضلات به صورت سفت^۶ و شَق و رَق (کشیده) توصیف شده‌اند، و لمس آنها ممکن است باعث کشیدگی (جمع شدن)

1- xiphoidalgia

2- slipping rib syn.

3- یعنی تشخیص اضافی و بی‌مورد این سندرم‌ها صورت نگیرد - مترجم.

4- محدود به یک منطقه

5- static

6- indurated

7- posture

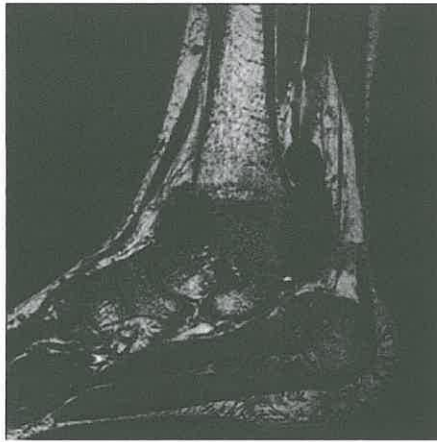
نئوپلازی‌ها و آرتریت

تومورهای اولیه و اختلالات شبه‌تومور سینوویوم ناشایع هستند، ولی بایستی در تشخیص افتراقی بیماری تک‌مفصلی در نظر گرفته شوند. افزون بر این، متاستاز به استخوان و تومورهای اولیه استخوان در مجاورت یک مفصل، ممکن است نشانه‌های مفصلی ایجاد کنند.

سینوویت ویلوندولار پیگمانته^۱ (PVNS) مشخص می‌شود با تکثیر به کندی پیشرونده، شدید و خوش‌خیم بافت سینوویال، که معمولاً یک مفصل واحد را درگیر می‌کند. شایع‌ترین سن آغاز بیماری در دهه سوم زندگی است، و زنان اندکی بیش از مردان مبتلا می‌شوند. علت این اختلال ناشناخته است.

سینوویوم دارای یک رنگ متمایل به قهوه‌ای است و کرک‌های متعدد بزرگ و انگشت‌مانندی دارد که به هم اتصال می‌یابند و ندول‌های پایه‌داری ایجاد می‌کنند. هیپرپلازی قابل‌ملاحظه سلول‌های سینوویال درون بستر^۲ کرک‌ها وجود دارد. گرانول‌های هموسیدرین و لیپیدها در سیتوپلاسم ماکروفاژها و در بافت بینابینی یافت می‌شوند. سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای ممکن است وجود داشته باشند. سینوویوم در حال تکثیر به درون بافت زیرسینوویال رشد کرده و به غضروف و استخوان مجاور تهاجم می‌کند.

تابلوی بالینی PVNS با شروع تدریجی و مودیانۀ تورم و درد مداوم و پابرجا در مفاصل مبتلا (در بیشتر موارد زانو) مشخص می‌شود. سایر مفاصل مبتلا عبارت‌اند از هیپ، مچ پا، مفاصل کالکائوکوبوئید، آرنج، و مفاصل کوچک انگشتان دست یا پا. بیماری هم‌چنین ممکن است غلاف^۳ فلکسور مشترک پنجه دست یا انگشتان دست را درگیر کند. با شیوع کمتر، غلاف‌های تاندونی در مچ دست، مچ پا و پنجه پا ممکن است درگیر شوند. نشانه‌های درد، احساس گیرکردن (گرفتگی)، یا خشکی [مفصل] ممکن است در آغاز خفیف و متناوب بوده و برای سال‌ها پیش از آن‌که بیمار به جستجوی مراقبت پزشکی برآید، وجود داشته باشند. در پرتونگاری ممکن است نازک‌شدن فاصله مفصلی، ساییدگی، و کیست‌های زیر غضروفی دیده شوند. تشخیص PVNS



شکل ۳-۳۹۷ سینوویت ویلوندولار پیگمانه. تصویر سائیتال مربوط به MRI از نوع شیب - پژواک نشانگر توده‌ای مماس با گردن [استخوان] تالوس و با شدت سیگنال بسیار کم است، که مشخصه بافت محتوی هموسیدرین است.

توسط MRI از نوع شیب - پژواک^۴ به‌شدت مطرح می‌شود، که نشانگر یک توده سینوویال با شدت سیگنال کم است که مشخصه بافت محتوی هموسیدرین است (شکل ۳-۳۹۷). مایع مفصلی محتوی خون و به رنگ قرمز تیره یا تقریباً سیاه است. ماکروفاژهای محتوی لیپید ممکن است در مایع موجود باشند. اگر خونریزی روی نداده باشد، مایع مفصلی ممکن است شفاف و روشن باشد. برخی از بیماران درگیری چندین مفصل دارند.

درمان سینوویت ویلوندولار پیگمانته عبارت از برداشت سینوویوم (سینوکتومی) به‌طور کامل است. در صورتی که برداشت سینوویوم ناکامل باشد، سینوویت ویلوندولار عود می‌کند، و میزان رشد بافتی ممکن است بیش از آنچه باشد که در ابتدا وجود داشته است. پرتودهی مفاصل مبتلا در برخی از بیماران با موفقیت همراه بوده است.

کندروماتوز سینوویال اختلالی است که با زوائد متاپلاستیک کانونی متعدد مربوط به غضروف با ظاهر طبیعی در سینوویوم یا غلاف تاندون مشخص می‌شود. قطعات حاصل از شکستگی غضروف رها می‌شوند و به‌صورت اجسام

1- pigmented villonodular synovitis

2- stroma: داربست

3- sheath

4- gradient-echo MRI

می‌دهند.

علاوه بر متاستازهای مستقیم نادر تومورهای توپر سلولی به سینه‌ویوم پُرگ، نئوپلاسم‌های برخاسته از مناطق غیرمفصلی می‌توانند به روش‌های دیگر نیز مفاصل را مبتلا کنند. لوکمی‌های حاد در کودکان می‌توانند از آرتریت التهابی جوانان (با درد شدید مفصل و تب) تقلید کنند. در بزرگسالان، لوکمی‌های میلوئید مزمن و حاد می‌توانند به ندرت در سینه‌ویوم ارتشاح یابند. لوکمی سلول پرمو، که به ندرت روی می‌دهد، تمایل ویژه‌ای به ایجاد اولیگوآرتریت التهابی دوره‌ای و تنوسینوویت دارد؛ این دوره‌ها بارز و پرسروصدا و شبیه حملات نقرس حاد هستند. آنها به درمان ضد التهابی قوی با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند؛ با پسرقت لوکمی، آنها ممکن است فروکش کنند. کارسینوم‌ها می‌توانند با سندرم‌های پارانئوپلاستیک مفصلی مختلف، شامل HOA (که در بالا مورد بحث قرار گرفته است)، همراه باشند. فاسیت حاد پالمار^۴ همراه با پلی‌آرتریت اختلالی کاملاً شناخته‌شده اما نادر است که با برخی از سرطان‌های خاص (عمدتاً آدنوکارسینوم‌ها) همراه است. از نظر بالینی، این اختلال شروعی نسبتاً ناگهانی دارد که با درد در مفاصل MCP و PIP پنجه‌دست و نیز پیدایش سریع همکشی‌های انگشتان دست بر اثر ضخیم‌شدگی تاندون‌های پالمار (فلکسور) همراه است. سندرم مشابهی می‌تواند در افراد مبتلا به دیابت دیده شود. آرتریت پارانئوپلاستیک توصیف شده است و می‌تواند الگوهای مختلفی داشته باشد: درگیری نامتقارن عمدتاً در مفاصل اندام تحتانی، و پلی‌آرتریت متقارن با درگیری مفاصل پنجه‌دست. تومورها غالباً پس از شروع آرتریت کشف می‌شوند، و بسیاری از بیماران یک دوره قبلی احساس کسالت یا کاهش وزن دارند. شروع [آرتریت] غالباً حاد و ناگهانی است، و بیماران معمولاً مردان مسن هستند. این ویژگی‌ها باید شک به یک بدخیمی زمینه‌ای (یا یک عفونت ویروسی مانند هپاتیت C) به عنوان علت آرتریت را برانگیزند. در یک مطالعه، نشانه‌های مربوطه با درمان موفقیت‌آمیز بدخیمی برطرف شدند و با عود بدخیمی برگشت پیدا نکردند. درماتومیوزیت ارتباط کاملاً

سست به رشد خویش ادامه می‌دهند. وقتی کلسیفیکاسیون و استخوانی‌شدن اجسام سست روی بدهد، اختلال تحت عنوان استئوکندروماتوز سینه‌ویال خوانده می‌شود. این اختلال معمولاً تک‌مفصلی است و افراد جوان تا میانسال را مبتلا می‌کند. در بیشتر موارد زانو گرفتار می‌شود، و پس از آن هیپ، آرنج و شانه قرار دارند. نشانه‌های بیماری عبارت‌اند از درد، تورم و کاهش حرکت مفصل. در پرتونگاری ممکن است کلسیفیکاسیون‌های مدور متعدد درون حفره مفصلی دیده شوند. درمان عبارت است از برداشت سینه‌ویوم؛ اما، همانند PVNS، تومور ممکن است عود کند.

سارکوم سینه‌ویال یک نئوپلاسم بدخیم است که اغلب در نزدیکی یک مفصل بزرگ در اندام فوقانی و تحتانی هر دو یافت می‌شود و در اندام تحتانی شایعتر است. این نئوپلاسم به ندرت از درون خود مفصل منشأ می‌گیرد. سارکوم سینه‌ویال ۱۰٪ سارکوم‌های بافت نرم را تشکیل می‌دهد. اعتقاد بر آن است که تومور از بافت مزانشیمی بدوی^۱ منشأ می‌گیرد (این بافت به سلول‌های اپی‌تلیال و/یا سلول‌های دوکی^۲ تمایز می‌یابد). کانون‌های کوچک کلسیفیکاسیون ممکن است در توده تومور وجود داشته باشند. این اختلال در بیشتر موارد در نوجوانان روی می‌دهد و در مردان شایعتر است. تومور به صورت یک توده عمقی با رشد آهسته و بدون درد زیاد در نزدیکی یک مفصل ظاهر می‌شود. منطقه زانو شایع‌ترین ناحیه ابتلا است، و پس از آن پنجه‌پا، مچ پا، آرنج و شانه قرار دارند. سایر نواحی درگیری اولیه عبارت‌اند از کف‌ها، دیواره شکم، رتروپریتئون و میان‌سینه (مדיاستن). تومور در طول صفحات بافتی گسترش می‌یابد. شایعترین محل متاستاز احشایی ریه است. تشخیص به وسیله بیوپسی به انجام می‌رسد. درمان عبارت از برداشت وسیع تومور (شامل گره‌های لنفی منطقه‌ای و عضله مجاور)، و پس از آن شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است. قطع بخش دیستال مبتلای اندام ممکن است مورد نیاز باشد. شیمی‌درمانی ممکن است در برخی از بیماران مبتلا به بیماری متاستازی سودمند باشد. مناطق منفرد متاستاز ریوی می‌توانند از طریق جراحی برداشته شوند. میزان بقای ۵ ساله با درمان بسته به مرحله^۳ تومور از تقریباً ۲۵٪ تا دست‌کم ۶۰٪ متغیر است. سارکوم‌های سینه‌ویال تمایل دارند در همان محل عود کنند و به گره‌های لنفی منطقه‌ای، ریه‌ها و استخوان‌ها متاستاز

۱- primitive: ابتدایی

2- spindle cells

3- stage

4- palmar: کف دستی

شناخته‌شده‌ای با نئوپلاسم‌ها دارد، و می‌تواند شامل درد مفصل و آرتریت باشد. آرتریت ناشی از بدخیمی ممکن است به NSAIDها و درمان نئوپلاسم اولیه پاسخ دهد.

اختلالات اطراف

مفصلی

اندام‌ها

Carol A. Langford

۳۹۸

از بورسیت تروکانتریک، که بورس اطراف محل اتصال عضله گلوئتوس مدیوس به تروکانتر بزرگ فمور را مبتلا می‌کند. بیماران دارای درد بر روی وجه جانبی (لاترال) هیپ و قسمت فوقانی ران هستند و بر روی وجه خلفی تروکانتر بزرگ حساسیت نسبت به لمس دارند. چرخش به سمت خارج^۴ و ابدوکسیون هیپ در برابر مقاومت^۵، باعث پیدایش درد می‌شوند. بورسیت اولیه کرانون بر روی قسمت خلفی آرنج روی می‌دهد، و زمانی که این ناحیه به‌طور حاد دچار التهاب شده باشد، بایستی از طریق آسپیراسیون بورس و انجام یک رنگ‌آمیزی گزم و کشت مایع حاصله و نیز بررسی مایع از نظر بلورهای اورات، عفونت یا نقرس رد شود. بورسیت آشیل بورسی را که در بالای محل اتصال تاندون به کالکانتوس قرار دارد، مبتلا می‌کند و ناشی از استفاده بیش‌ازحد [از این تاندون] و پوشیدن کفش‌های تنگ است. بورسیت پشت کالکانتوس بورسی را که بین کالکانتوس و سطح خلفی تاندون آشیل قرار دارد، مبتلا می‌کند. درد آن در پشت پاشنه پا احساس می‌شود، و تورم بر روی قسمت داخلی (مدیال) و/یا خارجی (لاترال) تاندون ظاهر می‌شود. این اختلال همراه با اسپوندیلوآرتریت‌ها، آرتریت روماتوئید، نقرس، یا ضربه روی می‌دهد. بورسیت ایسکیال بورسی را که گلوئتوس مدیوس را از توپروزیت ایسکیال جدا می‌کند مبتلا می‌کند، و به علت نشستن طولانی‌مدت و مداوم و (بر محور) چرخیدن بر روی سطوح سخت ایجاد می‌شود. بورسیت ایلوپسواس بورسی را که بین عضله ایلوپسواس و مفصل هیپ قرار دارد و در سمت خارجی عروق فمورال قرار گرفته است، مبتلا می‌کند. درد آن بر روی این ناحیه احساس و با اکستانسیون و فلکسیون مفصل هیپ بدتر می‌شود. بورسیت غازی^۶ عبارت است از التهاب بورس سارترئوس، که بر روی سمت داخلی (مدیال) تی‌بیا درست زیر زانو و زیر تاندون مشترک^۷ قرار گرفته است، و خود را به صورت درد هنگام بالارفتن از پله نشان می‌دهد. حساسیت نسبت به لمس بر روی محل اتصال تاندون مشترک عضلات

تعدادی از اختلالات اطراف مفصلی بطور فزاینده‌ای شیوع پیدا کرده‌اند، که این امر تا حدی ناشی از افزایش میزان شرکت افراد از گروه‌های سنی مختلف در ورزش‌های تفریحی است. اختلالات اطراف مفصلی در بیشتر موارد زانو یا شانه را مبتلا می‌کنند. به استثنای بورسیت، درد هیپ در بیشتر موارد منشأ مفصلی دارد یا از یک بیماری ارجاع می‌شود که ساختمان دیگری را مبتلا کرده است (فصل ۳۹۳). در این فصل برخی از اختلالات اطراف مفصلی که شیوع بیشتری دارند، مورد بحث قرار می‌گیرند.

بورسیت

بورسیت^۱ عبارت است از التهاب یک بورس^۲، که کیسه‌ای با دیواره نازک است که توسط بافت سینوویال مفروش شده است. عملکرد بورس عبارت از تسهیل حرکت تاندون‌ها و عضلات بر روی برجستگی‌های استخوانی است. نیروهای سایشی (اصطکاکی) شدید به دلیل استفاده بیش‌ازحد^۳، ضربه، بیماری سیستمیک (مثل آرتریت روماتوئید، نقرس)، یا عفونت ممکن است باعث ایجاد بورسیت شوند. بورسیت ساب‌آکرومیال (بورسیت ساب‌دلتوئید)، شایع‌ترین شکل بورسیت است. بورس ساب‌آکرومیال، که در مجاورت بورس ساب‌دلتوئید قرار دارد، بین سطح زیرین آکرومیون و سر استخوان بازو قرار دارد و توسط عضله دلتوئید پوشیده شده است. بورسیت ناشی از حرکت مکرر [عضو] در بالای سر است و اغلب تاندینیت حلقه چرخاننده شانه را همراهی می‌کند. نوع دیگری که به فراوانی دیده می‌شود، عبارت است

1- bursitis

2- bursa

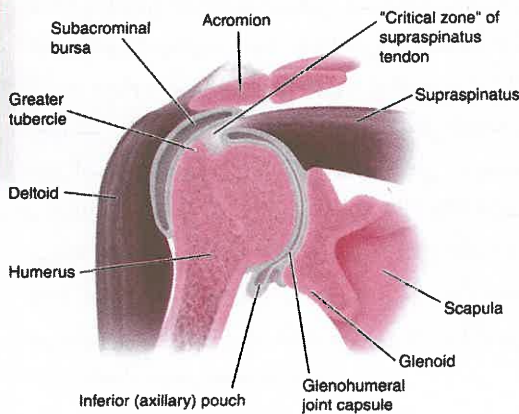
3- overuse

4- external rotation

۵- یعنی حالتی که در برابر حرکت مفصل مربوطه، مقاومت (resistance) اعمال شود - مترجم.

6- anserine bursitis

7- conjoint tendon



شکل ۱-۳۹۸ مقطع کورونال شانه که ارتباطات میان مفصل گلتروهمرال، کپسول مفصل، بورس ساب آکرومیکال، و حلقه چرخاننده شانه (تاندون سوپراسپیناتوس) را نشان می‌دهد.

گیرکردگی در اشخاصی روی می‌دهد که به بیس بال، تنیس و شنا می‌پردازند یا داری مشاغلی هستند که نیاز به بالا آوردن مکرر بازو دارند. اشخاص بالای ۴۰ سال بسیار مستعد ابتلا هستند. بیماران از یک درد مبهم و غیرناذ^۵ در شانه شکایت دارند که ممکن است جلوی خواب را بگیرد. زمانی که بازو به‌طور فعال (اکتیو) ایدوکسیون داده شود تا در بالای سر قرار بگیرد، درد شدیدی احساس می‌شود. کمان^۶ میان ۶۰ و ۱۲۰° به‌ویژه دردناک است. حساسیت نسبت به لمس بر روی وجه لاترال سراسخوان بازو درست زیر آکرومیون وجود دارد. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئید، و فیزیوتراپی ممکن است نشانه‌های بیماری را برطرف سازند. رفع فشار از فضای ساب آکرومیکال به طریق جراحی، ممکن است در بیماران مقاوم به درمان محافظه کارانه لازم باشد.

بیماران ممکن است با افتادن بر روی بازو در حالی که به سمت خارج کشیده شده است (outstretched arm) یا

1- semitendinosus

۲- rotator cuff (عضلات چرخاننده حلقه شانه): یک ساختمان عضلانی - تاندونی پیرامون کپسول مفصل شانه، که از الیاف اتصال عضلات سوپراسپیناتوس، انفراسپیناتوس، تیرس مینور و ساب اسکاپولار تشکیل شده، با کپسول مفصل ادغام شده، و باعث تحرک و قدرت مفصل شانه می‌شود - مترجم.

3- impingement syndrome

4- spur

5- dull pain

6- arc

سارتنوریوس، گراسیلیس و نیمه تاندونی^۱ وجود دارد. بورسیت پرپاتلار (جلوی کشککی) در بورسی که بین کشکک و پوست روی آن قرار دارد، رخ می‌دهد و ناشی از زانوردن بر روی سطوح سخت است. نقرس یا عفونت نیز می‌تواند در این ناحیه روی دهند. بورسیت معمولاً از طریق تاریخچه و معاینه فیزیکی تشخیص داده می‌شود، ولی آشکارسازی آن از طریق اولتراسون می‌تواند در موارد خاص نقش سودمندی برای تشخیص و تزریق هدایت شده گلوکوکورتیکوئید ایفا کند. درمان بورسیت شامل پیش‌گیری از وضعیت تشدیدکننده آن، استراحت قسمت مبتلای بدن، تجویز یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAID) (چنانچه برای یک بیمار خاص مناسب باشد)، یا تزریق موضعی گلوکوکورتیکوئید است.

تاندینیت حلقه چرخاننده شانه و سندرم گیرکردگی

تاندینیت حلقه چرخاننده شانه^۲ علت اصلی درد شانه است و در حال حاضر تصور می‌شود که ناشی از التهاب تاندون (ها) باشد. حلقه چرخاننده شانه از تاندون‌های عضلات سوپراسپیناتوس، انفراسپیناتوس، ساب اسکاپولار و تیرس مینور تشکیل یافته است، و روی توپورزیه‌های استخوان بازو اتصال می‌یابد. از میان تاندون‌هایی که حلقه چرخاننده شانه را تشکیل می‌دهند، تاندون سوپراسپیناتوس بیشترین میزان ابتلا را دارد، که علت آن احتمالاً گیرکردن مکرر (سندرم گیرکردگی)^۳ آن بین سر استخوان بازو و سطح زیرین یک‌سوم قدامی آکرومیون و لیگامان کورا کو آکرومیکال در بالا و نیز کاهش جریان خون آن در زمان ایدوکسیون بازو است (شکل ۱-۳۹۸). تاندون انفراسپیناتوس و سر بلند عضله دوسر در موارد کمتری مبتلا هستند. این روند با خیز و خونریزی حلقه چرخاننده آغاز می‌شود، که متعاقب آن ضخیم‌شدگی فیبروتیک و سرانجام دژنراسیون حلقه چرخاننده همراه با پارگی تاندون و تشکیل سیخک^۴ استخوان روی می‌دهند. بورسیت ساب آکرومیکال نیز همراه این سندرم وجود دارد. نشانه‌های بیماری معمولاً به دنبال صدمه یا استفاده بیش از حد [از آن منطقه] ایجاد می‌شوند (به‌ویژه همراه با فعالیت‌هایی که با بالا آوردن بازو همراه با درجاتی از فلکسیون به سمت جلو سروکار دارند). سندرم

هنگام بلندکردن یک جسم سنگین، مبتلا به پارگی حاد تاندون سوپراسپیناتوس شوند. نشانه‌های مربوطه عبارت‌اند از درد، همراه با ضعف در ابدوکسیون و روتاسیون اکسترنال (چرخش به سمت خارج) شانه. آتروفی عضلات سوپراسپیناتوس به وقوع می‌پیوندد. تشخیص به وسیله پرتونگاری از مفصل (آرتروگرام)، اولتراسون یا MRI قطعیت می‌یابد. در بیمارانی که به روش‌های درمانی محافظه‌کارانه پاسخ نمی‌دهند، ممکن است ترمیم جراحی مورد نیاز باشد. در بیمارانی که مبتلا به پارگی شدید و کاهش کارکرد [تاندون] هستند، انجام جراحی ضرورت دارد.

تاندینیت کلسیفیک

این اختلال با رسوب نمک‌های کلسیم، عمدتاً هیدروکسی آپاتیت، درون یک تاندون مشخص می‌شود. مکانیسم دقیق کلسیفیکاسیون ناشناخته است، ولی آغازگر آن ممکن است کم‌خونی (ایسکمی) یا دژنراسیون تاندون باشد. تاندون سوپراسپیناتوس بیش از بقیه مبتلا می‌شود، و علت آن شیوع گیرکردگی و کاهش تغذیه خونی آن در هنگام ابدوکسیون بازو است. این اختلال معمولاً پس از ۴۰ سالگی روی می‌دهد. کلسیفیکاسیون درون تاندون ممکن است باعث پیدایش التهاب حاد و ایجاد درد ناگهانی و شدید در شانه شود. با این حال، کلسیفیکاسیون تاندون ممکن است بدون علامت بوده یا ارتباطی با نشانه‌های بیمار نداشته باشد. تشخیص تاندینیت کلسیفیک می‌تواند از طریق اولتراسون یا رادیوگرافی صورت بگیرد. بیشتر موارد آن خودمحدودشونده هستند و به درمان محافظه‌کارانه با فیزیوتراپی و/یا NSAIDها پاسخ می‌دهند. زیرگروهی از بیماران به درمان مقاوم هستند و به آسپیراسیون سوزنی و لاواژ از طریق پوست با هدایت اولتراسون یا جراحی نیاز دارند.

تاندینیت و پارگی عضله دوسر

تاندینیت (یا تئوسینوویت) عضله دوسر^۱، از طریق اصطکاک (مالش) بر روی تاندون سر بلند عضله دوسر در هنگام عبور آن از میان ناودان دوسر^۲ ایجاد می‌شود. وقتی التهاب حاد باشد، بیماران درد قسمت قدامی شانه را تجربه می‌کنند که به پایین عضله دوسر درون ساعد تیر می‌کشد. ابدوکسیون و روتاسیون اکسترنال بازو دردناک و محدود هستند. ناودان

دوسر نسبت به لمس بسیار حساس است. با [ایجاد] مقاومت در برابر سوپیناسیون ساعد در حالی که آرنج در حالت ۹۰° قرار دارد، می‌توان باعث ایجاد درد در طول مسیر تاندون شد (علامت سوپیناسیون یرگاسون^۳). با فعالیت شدید و فاحش بازو ممکن است پارگی حاد تاندون روی دهد، که اغلب دردناک است. در بیماران جوان، این اختلال بایستی به طریق جراحی ترمیم شود. پارگی تاندون در اشخاص مسن‌تر ممکن است با درد اندکی همراه بوده یا فاقد درد باشد، و از روی وجود تورم پایدار و مداوم عضله دوسر (که از طریق توكشیدگی^۴ سر بلند این عضله ایجاد می‌گردد)، تشخیص داده می‌شود. در این حالت معمولاً جراحی مورد نیاز نیست.

تئوسینوویت دو کوشرون^۵

در این اختلال، التهاب ابدوکتور بلند شست و اکستانسور کوتاه شست را حین عبور آنها از درون یک غلاف فیبرو در زائده استیلوئید رادیال در بر می‌گیرد. علت معمول آن حرکت پیچشی مکرر مچ دست است. این اختلال می‌تواند در دوران آبستنی روی دهد، و نیز در مادرانی ایجاد می‌شود که در حالی که انگشت شست‌شان به سمت خارج کشیده شده است کودکان‌شان را نگه می‌دارند. بیماران هنگامی که با انگشت شست‌شان چیزی را می‌گیرند، مانند نیشگون گرفتن، درد احساس می‌کنند. تورم و حساسیت نسبت به لمس اغلب بر روی زائده استیلوئید رادیال وجود دارند. علامت فینکل‌اشتاین مثبت است، و برای مشاهده آن باید از بیمار خواست که انگشت شست‌اش را در کف دست قرار دهد و انگشتان دیگر را بر روی آن جمع کند. سپس مچ دست به سمت اولنار منحرف می‌شود، که موجب درد بر روی غلاف تاندون درگیر در منطقه [زائده] استیلوئید رادیال می‌شود، درمان در ابتدا مشتمل بر آتل‌بندی مچ دست و یک NSAID است. هنگامی که بیماری شدید یا به درمان محافظه‌کارانه مقاوم است، تزریقات گلوکوکورتیکوئید می‌توانند بسیار مؤثر باشند.

1- biceps

2- bicipital groove

3- Yergason's supination sign

4- retraction

5- De Quervain's t.

چسبنده نقش داشته باشد. از نظر آسیب‌شناختی، کپسول شانه ضخیم شده است، و یک ارتشاح التهابی مزمن خفیف و فیبروز ممکن است وجود داشته باشد.

کپسولیت چسبنده بیشتر در زنان بالای ۵۰ سال روی می‌دهد. درد و خشکی [شانه] معمولاً به تدریج ایجاد می‌شوند، ولی در برخی از بیماران ممکن است به سرعت پیشرفت کنند. درد شبانه غالباً در شانه مبتلا وجود دارد و ممکن است جلوی خواب بیمار را بگیرد. شانه نسبت به لمس حساس است، و حرکات اکتیو و پاسیو هر دو محدود هستند. در یرتونگاری از شانه استئوپنی دیده می‌شود. تشخیص معمولاً به کمک معاینه فیزیکی صورت می‌گیرد، اما در صورت لزوم می‌تواند با آرتروگرافی قطعیت یابد، که طی آن فقط مقدار محدودی از ماده حاجب (کنتراست)، معمولاً کمتر از ۱۵mL، می‌تواند تحت فشار به درون مفصل شانه تزریق شود.

اکثر بیماران خودبه‌خود در عرض ۳-۱ سال پس از آغاز بیماری بهبود می‌یابند. با وجود آن که درد معمولاً بهبود می‌یابد، ولی در بسیاری از بیماران میزانی از محدودیت حرکت شانه باقی می‌ماند. حرکت دادن^۴ زودرس بازو به دنبال یک صدمه به شانه، ممکن است جلوی پیدایش این بیماری را بگیرد. فیزیوتراپی اساس درمان کپسولیت چسبنده را تشکیل می‌دهد. تزریقات موضعی گلوکوکورتیکوئیدها و NSAIDها نیز ممکن است باعث برطرف شدن نشانه‌های بیماری شوند. تزریق آهسته ولی قوی (پُرفشار) ماده حاجب به درون مفصل ممکن است چسبندگی‌ها را لیز (هضم) و کپسول را دچار کشیدگی کند، که منجر به بهبود حرکت مفصل شانه می‌شود. دست‌کاری^۵ زیر بی‌حسی ممکن است در برخی از بیماران سودمند باشد.

اپی‌کوندیلیت خارجی (آرنج تنیس‌بازان)

اپی‌کوندیلیت خارجی^۶، یا آرنج تنیس‌بازان^۷، یک اختلال دردناک است که بافت نرم روی وجه لاترال آرنج را درگیر می‌کند. درد از محل اتصال [تاندون] اکستنسورهای مشترک

تاندینیت کشکک (زانوی پرش‌کاران)

تاندینیت تاندون کشکک را در محل اتصال آن به قطب تحتانی کشکک مبتلا می‌کند. بیماران هنگام پرش حین بازی بسکتبال یا والیبال، بالا رفتن از پله‌ها، یا چمباتمه زدن عمقی زانو، ممکن است احساس درد کنند. در معاینه حساسیت نسبت به لمس بر روی قطب تحتانی کشکک یافت می‌شود. درمان مشتمل بر استراحت، یخ‌بندی^۱، و NSAIDها، و به دنبال آن تقویت و افزودن انعطاف‌پذیری است.

سندرم نوار ایلئوتیبیال

نوار ایلئوتیبیال یک بافت همبند ضخیم است که از استخوان تهیگاهی (ایلیوم) تا نازک‌نی (فیولا) کشیده می‌شود. بیماران مبتلا به سندرم نوار ایلئوتیبیال در بیشتر موارد با درد تیرکشنده (ثابت و مداوم) یا سوزشی در ناحیه‌ای که این نوار از روی کوندیل خارجی فمور در زانو می‌گذرد، رجوع می‌کنند؛ درد هم‌چنین ممکن است رو به بالای ران به سمت هیپ تیر بکشد. عوامل مستعدکننده برای این سندرم عبارتند از ناهم‌ردیفی واروس در زانو، دویدن مسافت‌های بیش از حد طولانی، کفش‌های با اندازه نامناسب (تنگ)، یا دویدن مداوم بر روی زمین ناهموار. درمان شامل استراحت، NSAIDها، فیزیوتراپی، و توجه به عوامل خطر ساز مانند وضعیت کفش‌ها و سطح زمین دویدن است. تزریق گلوکوکورتیکوئید درون منطقه حساس به لمس می‌تواند درد را برطرف کند، اما برای دست‌کم دو هفته پس از تزریق از دویدن باید خودداری شود. در تعداد اندکی از بیماران که به درمان محافظه‌کارانه پاسخ نداده‌اند، رهاسازی نوار ایلئوتیبیال از طریق جراحی سودمند بوده است.

کپسولیت چسبنده

کپسولیت چسبنده^۲، که اغلب تحت عنوان «شانه یخ‌زده»^۳ خوانده می‌شود، مشخص می‌شود با درد و محدودیت حرکت شانه، که معمولاً بدون وجود بیماری داخلی شانه است. کپسولیت چسبنده ممکن است به دنبال بورسیت یا تاندینیت شانه ایجاد شود یا با اختلالات سیستمیک مانند بیماری ریوی مزمن، انفارکتوس میوکارد و دیابت قندی همراه باشد. بی‌حرکتی طولانی‌مدت بازو می‌تواند در پیدایش کپسولیت

۱- icing: خنک کردن با استفاده از پوشاندن موضع با یخ

2- adhesive c.

3- frozen shoulder

4- mobilization: به حرکت انداختن، تحرک

5- manipulation

6- lateral epicondylitis

7- tennis elbow

جراحی ممکن است مورد نیاز باشد.

اپی‌کوندیلیت داخلی

اپی‌کوندیلیت داخلی (مدیال) یک سندرم ناشی از استفاده بیش از حد [از اندام]^۴ است که منجر به درد بر روی سمت مدیال آرنج همراه با تیرکشیدن به ساعد می‌شود. تصور می‌شود که علت این سندرم حرکات مکرر فلکسیون و پروناسیون مچ دست که در برابر آنها مقاومت وجود دارد باشد، که منجر به پارگی‌های ریز و تشکیل بافت گرانولاسیون در مبداء عضلات پروناتور تیرس و فلکسور ساعد (به‌ویژه فلکسور کاپری رادیالیس) می‌شود. این سندرم معمولاً در بیماران با سن بیش از ۳۵ سال دیده می‌شود و شیوع آن از اپی‌کوندیلیت خارجی بسیار کمتر است. این اختلال در بیشتر موارد در اثر فعالیت‌های مکرر شغلی ایجاد می‌شود، ولی در اثر فعالیت‌های تفریحی مانند جهانندن (ضربه‌زدن با) چوب گلف یا پرتاب توپ بیس‌بال نیز می‌تواند ایجاد شود. در معاینه فیزیکی، در ناحیهٔ بلافاصله دیستال نسبت به اپی‌کوندیل داخلی بر روی مبداء عضلات فلکسور ساعد حساسیت نسبت به لمس وجود دارد. با مقاومت در برابر فلکسیون و پروناسیون مچ دست در حالی که آرنج در وضعیت اکستansیون قرار دارد، می‌توان درد مربوطه را ایجاد کرد. کلیشه‌های رادیوگرافی معمولاً طبیعی هستند. تشخیص‌های افتراقی در بیماران مبتلا به نشانه‌های درگیری بخش مدیال آرنج عبارت‌اند از پارگی‌های عضلهٔ پروناتور تیرس، پارگی حاد لیگامان کولاترال مدیال، و ناپایداری (بی‌ثباتی) لیگامان کولاترال مدیال. نوریت عصب اولنار در ۵۰-۲۵٪ مبتلایان به اپی‌کوندیلیت داخلی یافت شده و با حساسیت نسبت به لمس بر روی عصب اولنار در آرنج و نیز هیپرستزی و پارستزی در سمت اولنار پنجهٔ دست همراه است.

درمان اولیهٔ اپی‌کوندیلیت داخلی محافظه‌کارانه و شامل استراحت، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، ماساژ تماسی، اولتراسون، و پوشاندن موضع با یخ (یخ‌بندی) است. برخی از بیماران ممکن است به آتل‌بندی نیاز داشته باشند. تزریق گلوکوکورتیکوئید در منطقه دردناک نیز ممکن است

به اپی‌کوندیل خارجی یا نزدیک آن منشاء می‌گیرد و می‌تواند به ساعد و پشت مچ دست تیر بکشد. درد معمولاً پس از کارکردن یا فعالیت‌های تفریحی که با حرکات مکرر اکستansیون و سوپیناسیون مچ دست در برابر مقاومت همراهند، پدیدار می‌شود. بیشتر بیماران مبتلا به این اختلال در فعالیت‌هایی غیر از بازی تنیس، مانند بیرون‌کشیدن علف‌های هرز، حمل چمدان یا کیف دستی، یا استفاده از پیچ‌گوشتی، به خودشان آسیب می‌رسانند. آسیب به آرنج معمولاً زمانی ایجاد می‌شود که بیمار در حالی که آرنج‌اش در وضعیت فلکسیون قرار دارد، یک ضربهٔ پشت دست^۱ به توپ می‌زند. دست‌دادن و بازکردن درب می‌تواند باعث ایجاد دوبارهٔ درد شوند. برخورد وجه لاترال آرنج به یک شیء سخت نیز می‌تواند باعث ایجاد درد شود.

درمان معمولاً عبارت از استراحت و تجویز یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی است. امواج اولتراسون (ماوراء صوت)، پوشاندن موضع با یخ (یخ‌بندی)، و ماساژ تماسی نیز ممکن است به بهبود درد کمک کنند. وقتی درد شدید باشد، آرنج در یک پوشش پارچه‌ای^۲ قرار داده شده یا در حالت فلکسیون ۹۰° آتل‌بندی می‌شود. وقتی درد حاد و کاملاً در یک جا متمرکز باشد، تزریق یک گلوکوکورتیکوئید به کمک یک سوزن دارای درجه‌بندی ریز ممکن است مؤثر باشد. پس از تزریق، باید به بیمار توصیه شود که برای دست‌کم یک ماه به بازوی خویش استراحت دهد و از فعالیت‌هایی که باعث افزایش بار وارد بر آرنج می‌شوند، خودداری کند. پس از فروکش کردن نشانه‌های بیماری، بیمار باید به منظور تقویت و افزایش انعطاف‌پذیری عضلات اکستansور پیش از آغاز دوبارهٔ فعالیت‌های بدنی که با استفاده از بازو همراهند، نوتوانی^۳ را آغاز کند. قراردادن یک باند ساعد (ساعده‌بند) در ۵-۲٫۵ سانتی‌متری (۲-۱ اینچی) زیر آرنج، ممکن است به کاهش کشش وارد بر عضلات اکستansور در محل اتصال آنها به اپی‌کوندیل خارجی کمک کند. به بیمار باید توصیه شود که فعالیت‌هایی را که مستلزم اکستansیون و سوپیناسیون شدید و قوی مچ دست هستند، محدود نماید. دست‌یابی به بهبود ممکن است چندین ماه به طول بینجامد. بیمار ممکن است همچنان درد خفیفی را تجربه کند، ولی معمولاً با مراقبت از خویش می‌تواند از بازگشت درد ناتوان‌کننده جلوگیری کند. در برخی از موارد، آزادسازی نیام (آپونوروز) اکستansور از طریق

1- backhand

2- sling

3- rehabilitation

4- overuse syn.

فاسئیت پلانتار است، اما معمولاً برای مسجّل کردن تشخیص مورد نیاز نیست.

تشخیص افتراقی درد بخش تحتانی پاشنه شامل شکستگی‌های ناشی از فشار در کالکائوس، اسپوندیلوآرتریت‌ها، آرتریت روماتوئید، نقرس، فرایندهای ثنویلاسمی یا ارتشاحی استخوان، و سندرم‌های تحت فشار قرارگیری/به دام افتادگی عصب است.

در بیش از ۸۰٪ مبتلایان به فاسئیت پلانتار، نشانه‌های بیماری در عرض ۱۲ ماه برطرف می‌شوند. به بیمار توصیه می‌شود که فعالیت‌هایی را که می‌توانند فاسئیت پلانتار را تشدید کنند، کاهش دهد یا قطع کند. درمان اولیه شامل یخ، گرما، ماساژ، و دراز کردن (کشیدن)^۵ پا است. وسایل ارتوتیک^۶ از قوس مدیال حمایت می‌کنند و می‌توانند [در رفع نشانه‌ها] مؤثر باشند. نواریچ کردن^۷ یا نواریندی (بستن) پنجه پا به وفور انجام می‌شود، و برخی از بیماران ممکن است از آتل شبانه (که جهت نگهداری مچ پا در یک وضعیت خنثی طراحی شده است)، سود ببرند. دوره کوتاهی از NSAID ها، چنانچه مزایای دارو از خطرات آن بیشتر باشند، می‌تواند در بیماران تجویز شود. تزریقات موضعی گلوکوکورتیکوئید نیز خود را کارآمد و مؤثر نشان داده‌اند، اما ممکن است خطر پارگی فاسیای پلانتار را افزایش دهند. فاسیوتومی پلانتار به آن گروه از بیماران اختصاص داده می‌شود که پس از دست‌کم ۱۲-۶ ماه درمان محافظه‌کارانه نتوانسته‌اند بهبود یابند.

مؤثر باشد. به بیماران بایستی توصیه شود که دست‌کم یک ماه استراحت کنند. همچنین، پس از فروکش کردن درد بیماران بایستی تحت فیزیوتراپی قرار گیرند. در بیماران مبتلا به اپی‌کوندیلیت داخلی ناتوان‌کننده مزمن که پس از دست‌کم یک سال همچنان به درمان پاسخ نمی‌دهد، آزادسازی عضله فلکسور در مبداء آن از طریق جراحی ممکن است مورد نیاز باشد و اغلب موفقیت‌آمیز است.

فاسئیت پلانتار

فاسئیت پلانتار یک علت شایع درد پنجه پا در بزرگسالان، و اوج میزان بروز آن در افراد با سن ۶۰-۴۰ سال است. درد از محل اتصال فاسیای پلانتار^۱ به توبروزیته مدیال کالکائوس یا نزدیک آن منشأ می‌گیرد. عوامل مختلفی که خطر پیدایش فاسئیت پلانتار را افزایش می‌دهند عبارتند از چاقی، صافی کف پا^۲ (پای صاف یا نبود قوس پا هنگام ایستادن)، گودی کف پا^۳ (بلند بودن قوس کف پا)، محدودیت دورسی‌فلکسیون مچ پا، ایستادن طولانی‌مدت، راه رفتن روی سطوح سخت، و کفش نامناسب. در دوندگان، دویدن بیش از حد (افراط در دویدن) و دویدن روی سطوح سخت‌تر می‌توانند موجب ایجاد فاسئیت پلانتار شوند.

تشخیص فاسئیت پلانتار معمولاً می‌تواند براساس تاریخچه و معاینه فیزیکی به تنهایی صورت پذیرد. بیماران با نخستین قدم‌ها هنگام برخاستن از خواب در صبح یا به دنبال بی‌فعالیتی در طول روز، درد شدیدی را تجربه می‌کنند. درد معمولاً با فعالیت‌های حامل وزن^۴ در طول روز کاهش می‌یابد، و فقط با فعالیت مداوم بدتر می‌شود. درد هنگام راه رفتن با پای برهنه یا بالا رفتن از پله‌ها بدتر می‌شود. در معاینه، حداکثر حساسیت در هنگام لمس بر روی بخش تحتانی پاشنه پا مطابق با محل اتصال فاسیای پلانتار یافت می‌شود.

هنگامی که تشخیص معلوم نیست، روش‌های تصویربرداری ممکن است الزام داشته باشند. رادیوگراف‌های ساده ممکن است نشانگر سیخک (خار) پاشنه باشند، که ارزش تشخیصی اندکی دارد. اولتراسونوگرافی در فاسئیت پلانتار می‌تواند نشانگر ضخیم‌شدگی فاسیا و هیپو اکوژنیسیته منتشر باشد، که بر اِیم در پیوستگاه فاسیای پلانتار به کالکائوس دلالت دارد. MRI روش حساسی برای تشخیص

۱- فاسیای کف پای

2- pes planus

3- pes cavus

4- weight-bearing activities

5- stretching: خستگی درکردن، امتداد و بسط دادن، کش آوردن

۶- وسایل ارتوپدی که جهت پشتیبانی، اصلاح، ردیف کردن، پیشگیری از دفرمیتی، یا بهبود عملکرد بخش‌های متحرک بدن به کار می‌روند - مترجم.

7- strapping

اطلس سندرم‌های واسکولیت

۳۸۶e

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

۷٪ برخوردارند. بیوپسی ریه هم‌چنین نقش مهمی در [تشخیص] پلی‌آنژیت میکروسکوپی، گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss)، و هر بیماری واسکولیتی در مواردی دارد که یک بیمار با ایمنی سرکوب‌شده یک بیماری ریوی دارد که مشکوک به عفونت است.

گلوومولونفریت کانونی، قطعه‌ای، هلالی، و نکروزان با تعداد اندکی مجموعه ایمنی یا بدون آنها (گلوومولونفریت کم‌ایمن) در بیوپسی کلیه، یافته‌ای مشخصه در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، پلی‌آنژیت میکروسکوپی، یا گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) است که بیماری فعال کلیوی دارند. این یافته‌ها نه تنها بیماری‌های فوق را از سایر علل گلوومولونفریت متمایز می‌کنند، بلکه هم‌چنین می‌توانند وجود گلوومولونفریت فعال را که نیازمند درمان است مسجل کنند. در نتیجه، بیوپسی کلیه هم‌چنین می‌تواند در هدایت تصمیمات درمانی در این بیماری‌ها در مواردی که کارکرد کلیوی در مبتلایان به بیماری محرز بدتر می‌شود و رسوب (sediment) ادرار غیرفعال یا دویپلو است، سودمند باشد. واسکولیت کرایوگلوبولینمیک و واسکولیت IGA (هنوخ - شونل لاین) واسکولیت‌های دیگری هستند که ممکن است با درگیری کلیوی همراه باشند و در آنها بیوپسی کلیه می‌تواند در تشخیص یا پیش‌آگهی نقش مهمی داشته باشد.

بیوپسی پوست به فراوانی انجام و به‌خوبی تحمل می‌شود. از آنجا که تمام ضایعات پورپورایی یا زخم‌گین ناشی از واسکولیت نیستند، بیوپسی پوست نقش مهمی در تأیید وجود واسکولیت به‌عنوان علت تظاهرات مربوطه دارد. واسکولیت پوستی شایع‌ترین تظاهر واسکولیتی است که افراد را مبتلا می‌کند و می‌تواند در طیف گسترده‌ای از حالات شامل عفونت‌ها، مصرف داروها، بدخیمی‌ها، و بیماری‌های بافت همبند دیده شود. در نتیجه، برای واسکولیت‌های سیستمیک که نیازمند درمان شدید سرکوبگر ایمنی هستند، بیوپسی پوست ممکن است شواهد کافی جهت تأیید تشخیص فراهم نکند.

تصویربرداری تشخیصی یک روش ارزیابی حیاتی و مهم در بیماران مبتلا به یک بیماری واسکولیتی سیستمیک قطعی یا مشکوک است. تصویربرداری اطلاعات منحصر به فردی درباره بیمار فراهم می‌کند که، هنگامی که با [بررسی] تاریخچه، معاینه فیزیکی و سنجش‌های

تشخیص سندرم‌های واسکولیت معمولاً براساس یافته‌های بافت‌شناختی یا آرترئوگرافیک مشخصه در بیماری صورت می‌گیرد که دارای تظاهرات بالینی سازگار با آن یافته‌ها است. تصاویر موجود در این اطلس برخی از یافته‌های بافت‌شناختی و رادیوگرافیک مشخصه را که ممکن است در بیماری‌های واسکولیت دیده شوند، مورد تأکید قرار می‌دهند. این تصاویر نشانگر اهمیتی هستند که هیستولوژی بافتی می‌تواند در تأیید تشخیص واسکولیت، کاربرد تصویربرداری تشخیصی در بیماری‌های واسکولیت، و بهبود روش‌های مراقبت از بیماران واسکولیتی که ناشی از روش‌های نوظهور رادیولوژیک هستند، داشته باشد.

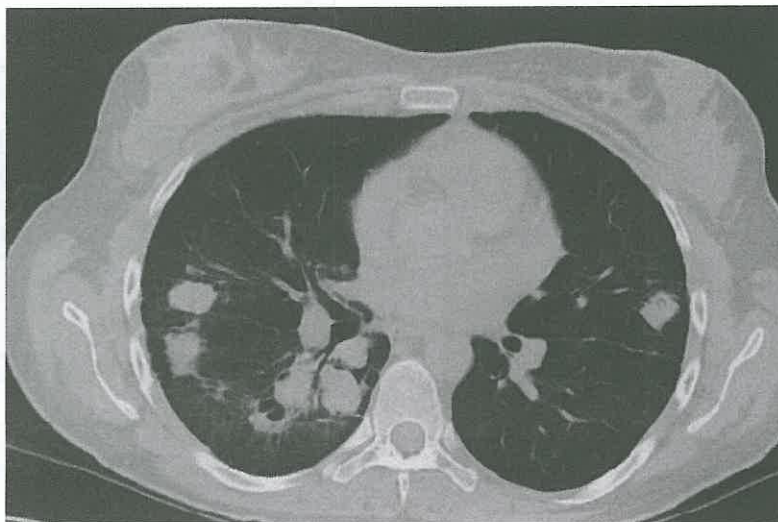
بیوپسی‌های بافتی اطلاعات حیاتی و مهمی در بسیاری از بیماران مبتلا به یک سندرم واسکولیت مشکوک ارائه می‌کنند (نه فقط در تأیید وجود واسکولیت و سایر ویژگی‌های بافت‌شناختی مشخصه، بلکه هم‌چنین در رد سایر بیماری‌هایی که می‌توانند تظاهرات بالینی مشابهی داشته باشند). تعیین محل بیوپسی باید براساس وجود بیماری بالینی در یک اندام مبتلا، احتمال [دستیابی به] بازده تشخیصی مثبت از داده‌های موجود در کتب و مقالات (نوشته‌جات) منتشره، و خطر انجام بیوپسی در یک منطقه مبتلا صورت گیرد. مناطق معمول و متداول انجام بیوپسی شامل ریه، کلیه، و پوست هستند. سایر مناطق مانند عصب ساق پای، مغز، بیضه، و بافت‌های گوارشی نیز می‌توانند ویژگی‌های واسکولیت را نمایان سازند و در صورت ابتلای بالینی مکان‌های مناسبی برای بیوپسی باشند.

بیوپسی پارانشیم ریه‌ای که از نظر رادیوگرافیک غیرطبیعی است از طریق جراحی، دارای بازده تشخیصی ۹۰٪ در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) است و نقش مهمی در رد عفونت یا بدخیمی ایفا می‌کند. بازده بیوپسی ریه ارتباط زیادی با میزان بافت به‌دست آمده دارد، و بیوپسی‌های ترانس‌برونشال (خلال نایزه‌ای) در حالی که کمتر تهاجمی هستند از بازده فقط

توانایی انجام بررسی‌های پیاپی برای پایش بیمار در واسکولیت رگ‌های بزرگ را افزایش داده‌اند. با این حال، در بیماران مشکوک به واسکولیت رگ‌های متوسط مانند پلی‌آرتریت ندوزا، آرتریوگرافی با تزریق رنگیزه تحت هدایت کاتتر همچنان باید انجام شود، زیرا آرتریوگرام‌های MR و CT هم‌اکنون از قدرت تمایز کافی جهت نمایان‌سازی شرایین با این اندازه برخوردار نیستند.

اگرچه واسکولیت مبتلاکننده رگ‌های خونی کوچک نمی‌تواند به‌طور مستقیم نمایانده و مشاهده شود، اما تصویربرداری تشخیصی نقشی اساسی در شناسایی آسیب بافتی که بر اثر التهاب رگ خونی و بافت پدید می‌آید ایفا می‌کند. در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، ۸۰٪ بیماران ممکن است در خلال سیر بیماری‌شان درگیری ریوی داشته باشند. هرگاه شک به بیماری فعال وجود داشته باشد تصویربرداری از سینه باید انجام شود، زیرا تا یک‌سوم بیماران واجد ناهنجاری‌های رادیوگرافیک بدون علامت هستند. تصویربرداری از ریه هم‌چنین در تشخیص عوارض درمان واسکولیت، مانند پنومونی‌های فرصت‌طلب و پنومونیت ناشی از دارو، اهمیت دارد.

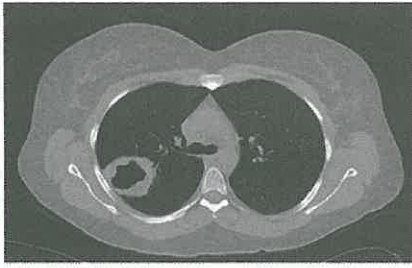
آزمایشگاهی همراه شوند، می‌توانند تشخیص افتراقی و ارزیابی‌های بعدی یا برنامه درمانی را هدایت کنند. دامنه وسیعی از تکنیک‌های تصویربرداری در ارزیابی واسکولیت به کار می‌رود، که موارد زیر را دربرمی‌گیرد: رادیوگرافی ساده، اولتراسونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری (CT)، تصویربرداری از طریق رزونانس مغناطیسی (MRI)، توموگرافی از طریق تابش پوزیترون، و آرتریوگرافی با تزریق رنگیزه تحت هدایت کاتتر. این روش‌ها مزایای خاصی دارند که می‌توانند چشم‌اندازهای متفاوتی از طیف و شدت واسکولیت ارائه کنند. برای بیماری‌های واسکولیتی که رگ‌های بزرگ یا متوسط را مبتلا می‌کنند، آرتریوگرافی اطلاعاتی درباره تنگ‌شدگی یا آنوریسم رگ خونی فراهم می‌کند که می‌تواند تشخیص را تقویت کنند. آرتریوگرافی با تزریق رنگیزه تحت هدایت کاتتر اطلاعاتی درباره فشار خون مرکزی فراهم می‌کند و دقیق‌ترین جزئیات درباره ابعاد مجرای رگ را در اختیار می‌گذارد، اما خطرات مربوط به قرارگیری در معرض رنگیزه و ماهیت تهاجمی این روش را در بر دارد. پیشرفت‌های حاصله در آرتریوگرافی از طریق رزونانس مغناطیسی (MR) و CT گزینه‌هایی غیرتهاجمی برای مشاهده مجرا و دیواره رگ فراهم کرده و، بدین ترتیب،



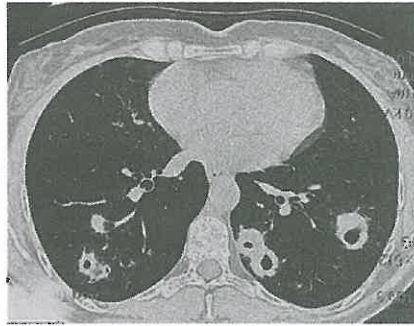
ارتشاحات ندولار دوطرفه در توموگرافی کامپیوتری سینه در یک زن ۴۰ ساله مبتلا به گرانولوماتوز همراه با

شکل ۱-۳۸۶

پلی‌آنژیت (وگنر).

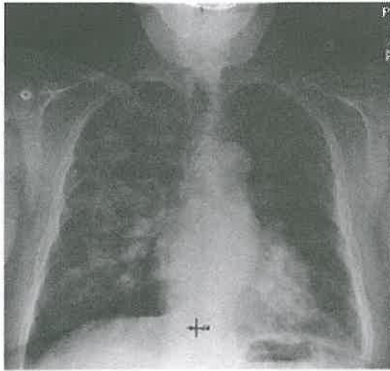


A

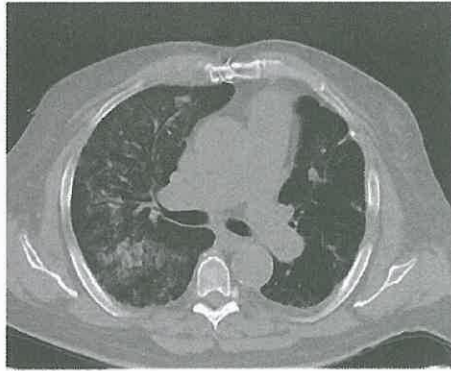


B

شکل ۲-۳۸۶ **توموگرافی کامپیوتری سینه در دو بیمار مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر)، که نشانگر ضایعات (A) منفرد و (B) متعدد حفره‌ای ریه است.**

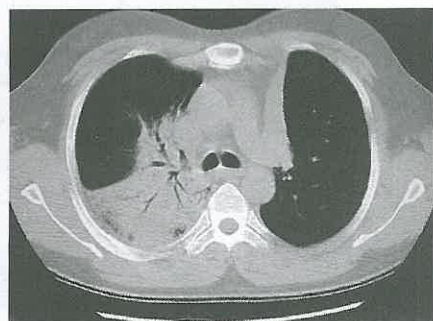
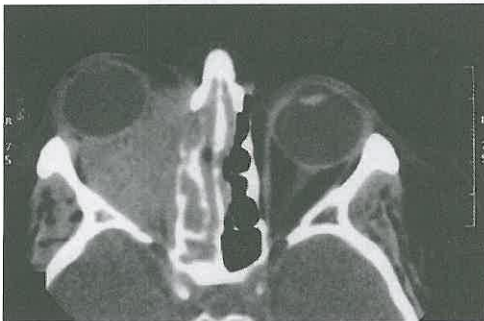


A



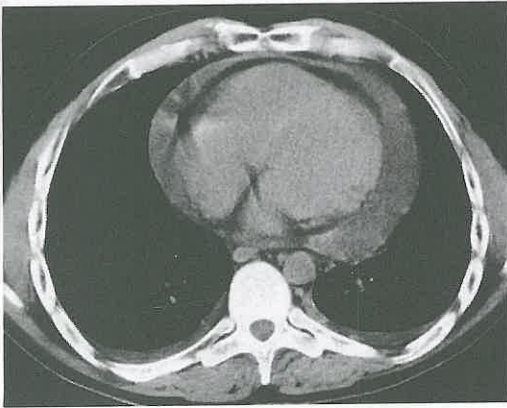
B

شکل ۳-۳۸۶ **ارتشاحات شیشه‌مات دو طرفه ناشی از خونریزی آلوئولی از مویرگ‌های ریوی، که در یک بیماری واحد توسط (A) رادیوگرافی سینه و (B) توموگرافی کامپیوتری دیده می‌شوند. این تظاهر می‌تواند در گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یا پلی‌آنژیت میکروسکوپی روی دهد.**

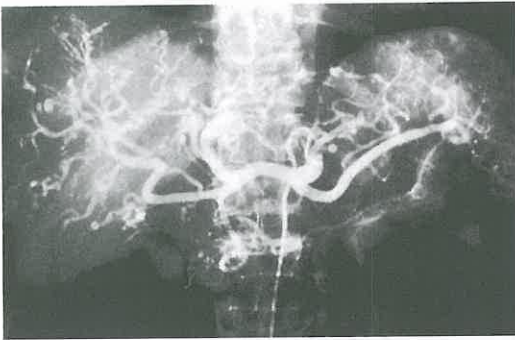


شکل ۵-۳۸۶ **توموگرافی کامپیوتری کاسه چشم‌ها (اریت‌ها) در یک بیمار مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) که با بیرون زدگی چشم راست رجوع کرده است. تصویر نشانگر بافت التهابی است که از سینوس پرویزنی (اتموئید) درون تیغه کاغذمانند (lamina papyracea) بیرون زده و فضای اریت را پُر کرده است.**

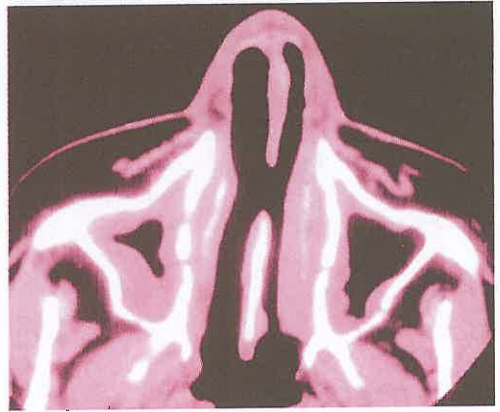
شکل ۴-۳۸۶ **توموگرافی کامپیوتری سینه که نشانگر ارتشاح متراکم همراه با برونکوگرام‌های هوا است که یک قطعه (سگمان) از لوب فوقانی ریه راست را بر اثر پنومونی باکتریایی در یک بیمار مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) یا ایمنی سرکوب شده درگیر کرده‌اند. برهم‌خواهیدگی لوب فوقانی ریه چپ ثانوی به تنگی درون نایزهای ناشی از گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر) نیز در این تصویر دیده می‌شود.**



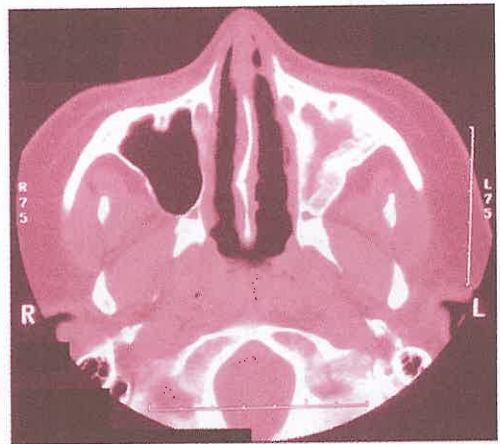
شکل ۷-۳۸۶ **توموگرافی کامپیوتری سینه، که**
 نشانگر یک افوزیون پریکاردی بزرگ در یک بیمار مبتلا به گرانولوماتوز
 اتوآیمنوفیلیک همراه با پلی‌آنژیت (Churg-Strauss) است. درگیری قلبی
 یک علت مهم ازکارافتادگی و مرگ‌ومیر در این بیماری است و می‌تواند
 شامل میوکاردیت، آندوکاردیت، و پریکاردیت باشد.



شکل ۸-۳۸۶ **آرتریوگرام یک مرد ۴۰ ساله مبتلا**
به پلی‌آرتریت ندوزا، که نشانگر ریزانوریسم‌هایی در گردش خون
 کبدی است.

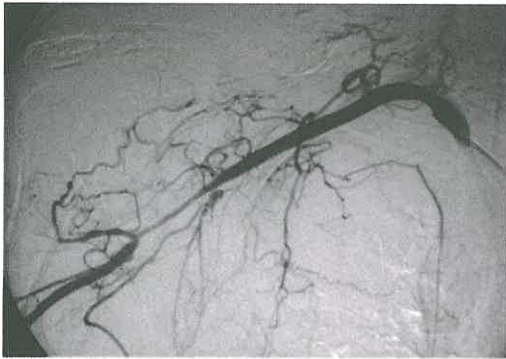


A

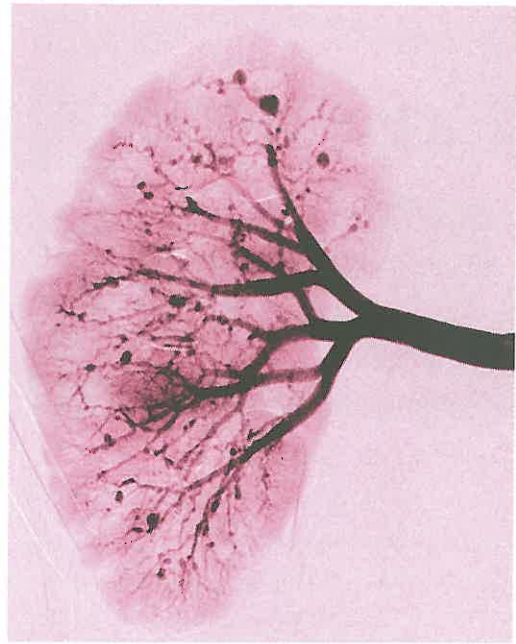


B

شکل ۶-۳۸۶ **توموگرافی کامپیوتری سینوس‌ها در**
 دو بیمار مبتلا به گرانولوماتوز همراه با پلی‌آنژیت (وگنر). (A) ضخیم‌شدگی
 مخاط سینوس‌های ماگزیلار (فکی) دو طرف و سوراخ‌شدگی دیواره بینی.
 (B) اُستئیت همراه با محوشدگی (ژدایش) سینوس ماگزیلار چپ در یک
 فرد مبتلا به بیماری دیرپای سینوس.



شکل ۱۱-۳۸۶e آرتریوگرام اندام فوقانی، که نشانگر یک ضایعه استنوزی (تنگی) بلند در شریان آگزیلار در یک زن ۷۵ ساله مبتلا به آرتریت سلول غول آسا است.



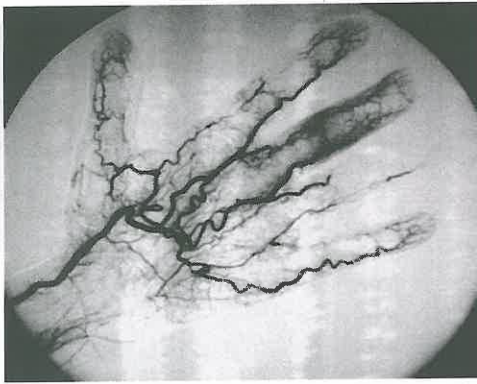
شکل ۹-۳۸۶e آرتریوگرام یک مرد ۱۹ ساله مبتلا به پلی آرتریت ندوزا، که نشانگر ریزآنوریسم‌های متعددی در گردش خون کلیوی است. بیمار با سردرد و هیپرتانسیون شدید رجوع کرده بود که ناشی از واسکولیت رگ‌های متوسط کلیه بود.



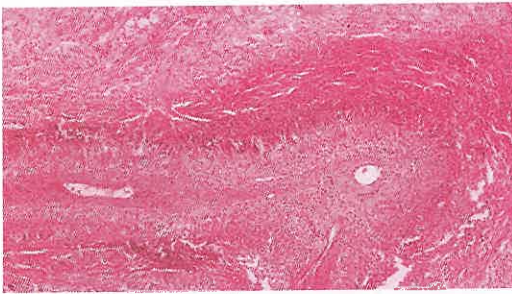
شکل ۱۲-۳۸۶e تصویر رزونانس مغناطیسی، که نشانگر بیماری آنوریسمی گسترده در آنورت سینهای در یک زن ۸۰ ساله است. بیمار ۱۰ سال پیش از آن‌که با این آنوریسم رجوع کند، با تأیید بیوپسی مبتلا به آرتریت سلول غول آسا تشخیص داده شده بود.



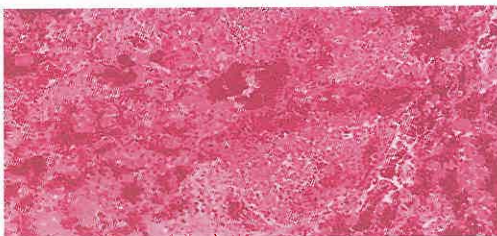
شکل ۱۰-۳۸۶e آرتریوگرام مغزی، که نشانگر پیدایش دانه‌هایی (beading) در طول شاخه‌های شریان کاروتید داخلی در یک بیمار مبتلا به واسکولیت اولیه دستگاه عصبی مرکزی است.



شکل ۱۵-۳۸۶e آرتریوگرام پنجه دست، که نشانگر ضایعات شریانی تکه‌تکه و فاصله‌دار (جهشی) و قطع شدگی (قطع مسیر) (cutoff) رگ‌ها در یک بیمار مبتلا به واسکولیت کرایوگلوبولینمیک بر اثر میلوم مولتیپل است.



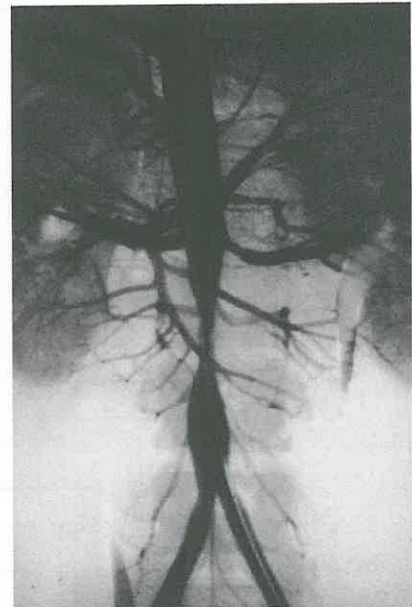
شکل ۱۶-۳۸۶e بافت‌شناسی ریه در گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر). این بیوپسی ریه نشانگر مناطقی از نکروز جغرافیایی با حاشیه‌ای از هیستوسیت‌ها و سلول‌های غول آسا است. واسکولیت همراه با نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های غول آسای که در دیواره یک شریان ارتشاح یافته‌اند نیز وجود دارد.



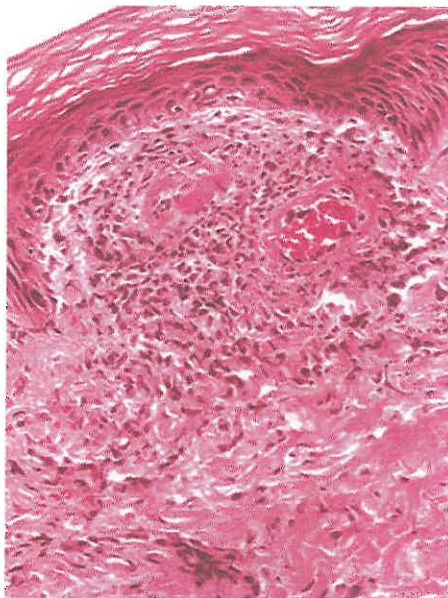
شکل ۱۷-۳۸۶e بافت‌شناسی ریه در پلی آنژیت میکروسکوپی. این بیوپسی ریه نشانگر خونریزی در فضاهای آلوئولی بر اثر کاپیلاریت (التهاب مویرگ) در یک بیمار مبتلا به پلی آنژیت میکروسکوپی است. یافته‌های مشابهی می‌توانند در گرانولوماتوز همراه با پلی آنژیت (وگنر) و با شیوع کمتر در گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی آنژیت (Churg-Strauss) نیز دیده شوند.



شکل ۱۳-۳۸۶e آرتریوگرام قوس آئورت، که نشانگر انسداد کامل شریان کاروتید مشترک چپ درست پس از انشعاب آن از آئورت است. این زن ۲۰ ساله با سنکوپ رجوع کرده و بعداً مبتلا به آرتریت تاکایاسو تشخیص داده شده بود.

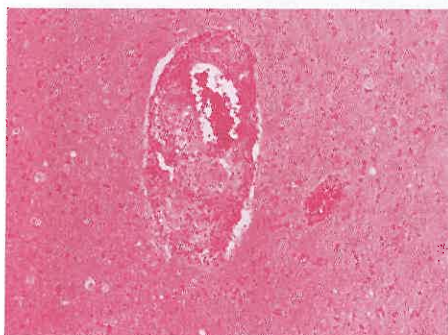


شکل ۱۴-۳۸۶e آرتریوگرام، که نشانگر تنگی آئورت شکمی در یک زن ۲۵ ساله مبتلا به آرتریت تاکایاسو است.



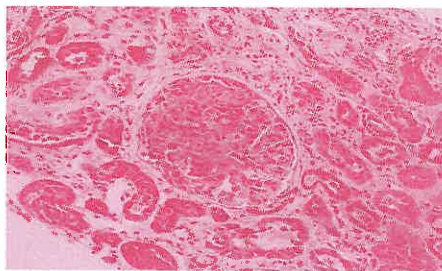
شکل ۲۱-۳۸۶e واسکولیت پوستی. این بیوپسی پوست

نشانگر دو شریانچه در زیر درم همراه با یک ارتشاح التهابی نوتروفیلی درون و پیرامون دیواره رگ همراه با لکوسیتوکلاز (خُرده‌های هسته‌ای) است. با وجود آن که این یافته‌ها برای واسکولیت جنبه تشخیصی دارند، ولی می‌توانند در اختلالات گوناگونی دیده شوند و مختص هیچ بیماری خاصی نیستند.



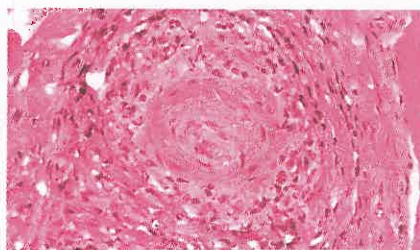
شکل ۲۲-۳۸۶e واسکولیت گرانولوماتوی اولیه

دستگاه عصبی مرکزی. این بیوپسی مغز نشانگر یک شریان متوسط همراه با التهاب گرانولوماتو درون دیواره رگ است، که بر یک واسکولیت گرانولوماتو دلالت دارد. این بیمار با سردرد پیشرونده و نماهای بالینی و رادیوگرافیک سکنه مغزی رجوع کرده و دارای نماهای آرتریوگرافیک سازگار با واسکولیت بود. از آنجا که هیچ شاهدهی از واسکولیت خارج از مغز یافت نمی‌شد، بیماری با واسکولیت گرانولوماتوی اولیه دستگاه عصبی مرکزی مطابقت داشت.



شکل ۱۸-۳۸۶e بیوپسی کلیه در گرانولوماتوز

همراه با پلی آنژیت (وگنر). این بیوپسی کلیه نشانگر یک گلومرولونفریت هلالی و نکروزان است. این یافته‌ها کانونی (focal) و قطعه‌ای (segmental) بودند و گلومرول‌های طبیعی و جوشگاه‌دار نیز در بیوپسی یافت می‌شدند. در مطالعه با میکروسکوپ ایمونوفلورسانس و الکترونی رسوبات ایمنی وجود نداشتند، که دلالت بر یک گلومرولونفریت کم‌ایمن (pauci-immune g.) دارد. یافته‌های مشابهی می‌توانند در پلی آنژیت میکروسکوپی و گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک همراه با پلی آنژیت (Churg-Strauss) نیز دیده شوند.



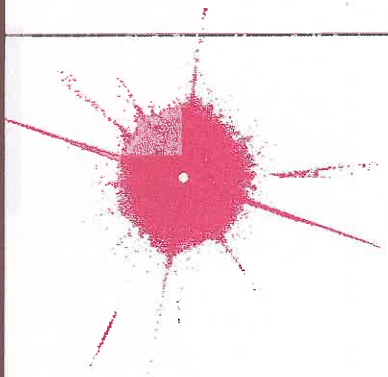
شکل ۱۹-۳۸۶e بیوپسی عصب ساقی (sural n.)

در پلی آرتریت ندوزا. این بیوپسی عصب ساقی (ساق بایی) در یک بیمار مبتلا به پلی آرتریت ندوزا انجام شده بود که با منوریت مولتیپلکس رجوع کرده بود. نوتروفیل‌ها که در کلیه لایه‌های این رگ متوسط ارتشاح یافته‌اند دیده می‌شوند، که موجب انسداد رگ و انفارکتوس عصب شده است.



شکل ۲۰-۳۸۶e بیوپسی شریان تامپورال در

آرتریت سلول غول آسا. این بیوپسی شریان تامپورال نشانگر ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌ها در تمام دیواره [رگ] است، که به‌ویژه در مدیا و آدوانتیس دیده می‌شوند. سلول‌های غول آسای پراکنده نیز حضور دارند.



نمایه

- آبسه نخاعی ایدورال، ۲۳
آپولیوپروتئین E، ۲۵۱
آراکونوئیدیت چسبنده کمری، ۲۳
آرتراژی، ۲۴۹، ۲۹۵
آرتروپاتی شارکو، ۳۱۳، ۳۴۹
آرتروپاتی همراه آکرومگالی، ۳۴۴
آرتروپاتی همراه هموفیلی، ۳۴۵
آرتروپاتی همراه هموکروماتوز، ۳۴۴
آرتروز کاذب، ۱۹۵
آرتريت آنتروپاتيک، ۲۱۱
آسیب شناسی، ۲۱۱
اپیدمیولوژی، ۲۱۱
بیماری‌زایی، ۲۱۱
تشخیص، ۲۱۲
تظاهرات بالینی، ۲۱۲
زمینه تاریخی، ۲۱۱
یافته‌های آزمایشگاهی، ۲۱۲
یافته‌های رادیوگرافیک، ۲۱۲
آرتريت اسپيروکتی، ۵۴
آرتريت انگلی، ۵۸
آرتريت باکتریایی حاد، ۴۹
بیماری‌زایی، ۴۹
میکروب شناسی، ۴۹
آرتريت باکتریایی غیرگنوکوکی، ۵۰
اپیدمیولوژی، ۵۰
تظاهرات بالینی، ۵۱
یافته‌های آزمایشگاهی، ۵۲
آرتريت پس از عفونت، ۵۸
- آرتريت پسونيازيسي، ۲۰۵
آسیب شناسی، ۲۰۵
اپیدمیولوژی، ۲۰۵
بیماری‌زایی، ۲۰۶
تشخیص، ۲۰۸
تظاهرات بالینی، ۲۰۶
زمینه تاریخی، ۲۰۵
یافته‌های آزمایشگاهی، ۲۰۸
یافته‌های رادیوگرافیک، ۲۰۸
آرتريت تاکایاسو، ۲۳۵
آسیب شناسی، ۲۳۵
بیماری‌زایی، ۲۳۵
تشخیص، ۲۳۵
تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۵
تظاهرات بالینی، ۲۳۵
تعریف، ۲۳۵
فراوانی ناهنجاری‌های آرتروگرافیک، ۲۳۱
میزان بروز، ۲۳۵
میزان شیوع، ۲۳۵
آرتريت روماتوئيد، ۳۵، ۱۶۰
آرتريت سلول غول آسا، ۲۳۲
آسیب شناسی، ۲۳۲
بیماری‌زایی، ۲۳۲
تشخیص، ۲۳۲
تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۲
تظاهرات بالینی، ۲۳۲
تعریف، ۲۳۲
میزان بروز، ۲۳۲

- میزان شیوع، ۲۳۲
 آرتریت سلی، ۵۵
 آرتریت سیفیلیسی، ۵۵
 آرتریت عفونی، ۴۸
 تشخیص افتراقی، ۵۰
 آرتریت قارچی، ۵۶
 آرتریت گنوکوکی، ۵۳
 اپیدمیولوژی، ۵۳
 تظاهرات بالینی، ۵۳
 یافته‌های آزمایشگاهی، ۵۳
 آرتریت میکوباکتریایی، ۵۵
 آرتریت واکنشی، ۵۸، ۱۹۹
 آسیب‌شناسی، ۲۰۰
 اپیدمیولوژی، ۲۰۰
 بیماری‌زایی، ۲۰۱
 تشخیص، ۲۰۳
 تظاهرات بالینی، ۲۰۲
 زمینه تاریخی، ۲۰۰
 سبب‌شناسی، ۲۰۱
 یافته‌های آزمایشگاهی، ۲۰۳
 یافته‌های رادیوگرافیک، ۲۰۳
 آرتریت ویروسی، ۵۷
 آرتریت تنیس‌بازان، ۳۶۳
 آراتیوپرین، ۱۶، ۱۷۸، ۲۲۵، ۲۴۵، ۲۶۰، ۲۶۷، ۲۸۲
 آزلاستین، ۸۲
 آزمون بالابردن با در حالت کشیده، ۱۵
 آزمون سم رقیق افعی راسل، ۱۱۰
 آزمون شوبر، ۱۹۴
 آزمون Finkelstein، ۳۰۱
 اسپیراسیون مایع سینوویال، ۳۰۷
 اسپیرین، ۸۰، ۱۵۵، ۱۷۹، ۲۴۲، ۲۴۵، ۳۲۵
 آکرو-استئولیز، ۱۷۱
 آکرواستئولیز، ۱۷۶
 آکروپاکی تیروئیدی، ۳۵۵
 آکندروپلازی، ۲۰
 آگرکاناز، ۳۱۴
 آگلوتینین سرد، ۷۳
 آلوپورینول، ۲۴۲، ۳۳۱
- آمفوتریسین B، ۶۷، ۲۵۶
 آموکسی سیلین، ۵۴، ۵۵
 آنافیلاکسی، ۶۶
 پاتوفیزیولوژی، ۶۷
 پیش‌گیری، ۶۹
 تشخیص، ۶۸
 تظاهرات بالینی، ۶۷
 تعریف، ۶۶
 سبب‌شناسی، ۶۷
 عوامل مستعدکننده، ۶۷
 آنافیلاکسی ناشی از ورزش، ۷۲، ۷۳
 آنزوتوکسین‌های استافیلوکوکی، ۸۶
 آنزیم، ۲۹۹
 آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل سیتوپلاسمی، ۹۲
 آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، ۳۰۶
 آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل، ۲۱۵
 آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل، ۲۶۶
 آنتی‌بادی‌های ضد *Saccharomyces cerevisiae*، ۲۴۴
 آندوکاردیت لیپمن - ساکس، ۱۰۴
 آنزیم لکوسیتوکلاستی پوستی، ۲۳۹
 آنژیوادم، ۷۰
 پاتوفیزیولوژی، ۷۲
 تشخیص، ۷۴
 تظاهرات بالینی، ۷۲
 سبب‌شناسی، ۷۱
 طبقه‌بندی، ۷۱
 عوامل مستعدکننده، ۷۱
 آنژیوادم ارتعاشی، ۷۲
 آنفلوانزا، ۲۵۳
 آهن، ۳۴۵
 ایپیکوندیلیت، ۳۹۹
 ایپیکوندیلیت خارجی، ۳۶۳
 ایپیکوندیلیت داخلی، ۳۶۴
 ایپیناستین، ۸۲
 ایپینفرین، ۶۹، ۷۰
 ایت‌ترینات، ۲۵۶
 اریتروماکسین، ۱۸۰
 اریتم حاشیه‌ای، ۱۵۴

استرپتوکوک پنومونیه، ۵۲	از شکل افتادگی، ۲۹۹
استرپتوکوک گروه A، ۱۵۴	اسپوندیلوآرتریت با شروع در دوره جوانی، ۲۱۰
اسکروز سیستمیک	اسپوندیلوآرتریت تمایز نیافته، ۲۱۰
آسیب شناسی، ۱۶۵	اسپوندیلودیسکیت، ۱۹۸
ایدمیولوزی، ۱۵۹	اسپوندیلوز گردنی، ۳۴
بیماری‌زایی، ۱۶۲	اسپوندیلولیس‌تیز، ۲۲
تابلوها‌ی بالینی، ۱۶۷	اسپوندیلیت آنکیلوزان، ۳۵، ۱۹۰
تعریف، ۱۵۸	آسیب شناسی، ۱۹۰
زیر گروه‌ها، ۱۶۰	ایدمیولوزی، ۱۹۰
عوامل محیطی، ۱۶۱	بیماری‌زایی، ۱۹۱
ملاحظات ژنتیکی، ۱۵۹	تشخیص، ۱۹۶
اسکلروداکتیلی، ۱۵۹، ۱۶۹	تظاهرات بالینی، ۱۹۳
اسکلرودرمی، ۲۹۵	یافته‌های آزمایشگاهی، ۱۹۵
اسکلروز سیستمیک، ۱۵۸	یافته‌های رادیوگرافیک، ۱۹۶
اتوانتی‌بادی‌ها، ۱۶۴	استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک، ۳۵۲
تشخیص، ۱۷۷	آسیب شناسی، ۳۵۳
سیر بیماری، ۱۸۱	پاتوفیزیولوژی، ۳۵۳
اسید آراشیدونیک، ۶۳، ۶۴	تظاهرات بالینی، ۳۵۳
اسید C-آمینو کاپروئیک، ۲۵۶	یافته‌های آزمایشگاهی، ۳۵۶
اسید فولیک، ۶۷	استئوآرتریت، ۳۱۱
اسید هیالورونیک، ۳۲۷	آسیب شناسی، ۳۱۹
اشریشیاکولی، ۲۰۱	تظاهرات بالینی، ۳۲۱
اعصاب بازویی، ۳۶	تعریف، ۳۱۳
اکسید اتیلن، ۶۷	توارث، ۳۱۷
اکینوکوکوس گرانولوزوس، ۵۸	درمان دارویی، ۳۲۶
اگزاسیلین، ۵۲	ژنتیک، ۳۱۷
اگزالوز اولیه، ۳۲۷	عوامل خطر ساز، ۳۱۶
اگزالوز ثانویه، ۳۲۷	ملاحظات جهانی، ۳۱۷
ایمتین، ۲۵۶	استئوآرتریت شدید، ۳۱۲
اوره‌آپلازما اوره‌آلیتیکوم، ۲۰۱	استئواسکلروز، ۲۴
اوربون، ۲۵۳	استئوپنی، ۲۹۵
اولوپاتادین، ۸۲	استئوپوروز، ۲۴
ایوپروفن، ۳۳۱	استئوکندروماتوز سینوویال، ۳۵۸
ایبراتروپیوم، ۸۲	استئوما لاسی، ۲۴
ایپکاک، ۲۵۶	استئومیلیت مهره‌ای، ۲۳
ایزونیازید، ۱۱۸	استافیلوکوک طلائی، ۴۸، ۵۳، ۲۲۱، ۲۵۴
ایمونوترابی، ۸۲	استامینوفن، ۱۱۱، ۳۲۵، ۳۴۵
ایمونوگلوبولین درون‌وریدی، ۱۵۶	استرپتوکوک، ۲۵۴

- اینترفرون، ۱۱۸
اینترفرون a، ۲۷۳
اینترلوکین ۱، ۲۱۶، ۶۳
اینترلوکین ۱۰، ۸۸
ایندومتاسین، ۲۰۴، ۳۳۱
بالانیت حلقوی، ۲۰۲
بتابلوکرها، ۱۱۸
بتامتازون، ۱۱۵
بحران ترومبوزی میکروواسکولار، ۱۱۶
بحران کلیوی اسکاردورمیک، ۱۷۴
بکلومتازون، ۸۲
بلتومایسین، ۱۶۹
بنزبرومارون، ۳۳۱
بودزونید، ۸۲
بورسیت، ۳۶۰
بورسیت پره پاتلار، ۳۶۰
بورسیت غازی، ۳۳۱، ۳۰۳
بورلیا برگدورفری، ۲۵۴
بیسفوسفونات، ۲۴
بیماری آلزایمر، ۲۵۱
بیماری بافت بینابینی ریه، ۱۷۱
بیماری خودایمن، ۸۴، ۹۲، ۹۳
بیماری رسوب آباتیت کلسیم، ۳۳۵
بیماریزایی، ۳۳۵
تشخیص، ۳۳۶
تظاهرات بالینی، ۳۳۵
بیماری رسوب CPPD
بیماریزایی، ۳۳۲
تظاهرات بالینی، ۳۳۳
وضعیت همراه، ۳۳۳
بیماری رسوب CaOx، ۳۳۷
بیماریزایی، ۳۳۷
تشخیص، ۳۳۷
تظاهرات بالینی، ۳۳۷
بیماری سرم، ۲۴۳
بیماری سلول داسی، ۳۴۷
بیماری شارکو-ماری-توت، ۲۵۰
بیماری کاوازاکی، ۲۴۱
بیماری گریوز، ۹۱
بیماری لایم، ۵۴، ۲۵۴
بیماری مختلط بافت همبند، ۱۸۲
بیماری مفصل نوروپاتیک، ۳۵۰
آسیب شناسی، ۳۵۱
اختلالات همراه، ۳۵۱
پاتوفیزیولوژی، ۳۵۱
تشخیص، ۳۵۲
تظاهرات بالینی، ۳۵۱
بیماری ون ویلبراند، ۳۴۵
پاراسیتامول، ۳۲۵
پارامیکسوویروس، ۲۵۳
پارگی عضله دوسر، ۳۶۲
پاروویروس B19، ۵۷
پاکی درموپریوستیت، ۳۵۳
پانکوروئوم، ۶۷
پای گهواره‌ای، ۳۵۲
پدیده رینو، ۱۵۹، ۱۶۲، ۱۶۸
پردنیزولون، ۱۱۵
پروپنسید، ۳۳۱
پروپیونی باکتر آکنه، ۲۶۸
پروتئوگلیکان، ۳۱۹
پروتئین A استافیلوکوکی، ۸۶
پروتئیناز-۳، ۲۱۶
پروتئین پیش ساز آمیلوئید، ۲۵۱
پروستاگلاندین، ۳۲۶، ۶۳
پروستاگلاندین E2، ۳۱۴
پروکائین، ۶۷
پروکائین آمید، ۲۵۵
پسودومونا آئروژینوزا، ۵۲
پسوریازیس، ۱۰۲، ۳۰۵
پلی آرتريت ندوزا، ۲۲۹
آسیب شناسی، ۲۳۰
بیماریزایی، ۲۳۰
تشخیص، ۲۳۱
تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۰
تظاهرات بالینی، ۲۳۰
تعریف، ۲۲۹

- میزان بروز، ۲۳۰
میزان شیوع، ۲۳۰
پلی آنژیت میکروسکوپی، ۲۲۶
آسیب شناسی، ۲۲۷
بیماریزایی، ۲۲۷
تشخیص، ۲۲۷
تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۲۷
تظاهرات بالینی، ۲۲۷
تعریف، ۲۲۶
میزان بروز، ۲۲۷
میزان شیوع، ۲۲۷
پلی کوندريت عودکننده، ۲۶۲
آسیب شناسی، ۲۶۲
اختلالات همراه، ۲۶۳
پاتوفیزیولوژی، ۲۶۲
تشخیص، ۲۶۶
تظاهرات بالینی، ۲۶۳
یافته‌های آزمایشگاهی، ۲۶۵
پلی میالژی روماتیکا، ۲۲۲
پلی میوزیت، ۲۴۶
پلی میوزیت گرمسیری، ۲۵۴
پنوماتوز سیستوئید روده، ۱۷۴
پنوموسیتیس جیرووسی، ۲۲۰
پنی سیلین، ۵۴، ۶۷، ۲۴۲، ۲۴۳
پنی سیلین بنتازین G، ۱۵۵، ۱۵۷
پنی سیلین خوراکی V، ۱۵۸
پنی سیلین G، ۵۲
پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک، ۱۱۶
پورپورای هتوخ-شوئن لاین، ۲۳۶
آسیب شناسی، ۲۳۶
بیماریزایی، ۲۳۶
تشخیص، ۲۳۷
تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۶
تظاهرات بالینی، ۲۳۶
تعریف، ۲۳۶
میزان بروز، ۲۳۶
میزان شیوع، ۲۳۶
بیچ خوردگی کمر، ۲۴
- پیروفسفات کلسیم، ۳۲۷
پیومیوزیت، ۲۵۴
تاکرولیموس، ۱۱۶
تالاسمی b، ۳۴۸
تالیدامید، ۲۴۵
تاندينيت عضله دوسر، ۳۶۲
تاندينيت كشكك، ۳۶۲
تصوير سازي از طريق رزونانس مغناطیسی، ۳۱۰
تنگی ستون مهره‌ای کمری، ۲۰
تنوسینوویت دوکوئرون، ۳۶۲
توفوس، ۳۳۲
توکسوپلازما، ۲۵۴
توموگرافی کامپیوتری، ۳۱۰
تیازید، ۳۰۵، ۲۴۲
تیامین، ۶۷
تیروزین کیناز بروتون، ۸۸
جایجایی، ۲۹۹
جذام، ۳۰۶
جمع شدگی، ۲۹۹
چماقی شدن انگشتان، ۳۵۳
D- پنی سیلامین، ۱۷۹، ۲۴۶، ۲۵۵
خودایمنی، ۸۵، ۸۶
داپسون، ۱۱۶، ۲۴۰
داروی مسدّد CysLT1، ۸۲
داکتیلیت سلول داسی، ۳۴۷
داکسی سیکلین، ۵۵
دامنه حرکت، ۲۹۹
دراکونکولوس مدینسیس، ۵۸
درد ریشه‌ای کمر، ۱۴
درد زانو، ۳۰۳
درد شانه، ۳۰۱
درد کمر، ۱۲
درد گردن، ۱۲، ۳۳
درد ناشی از اسپاسم عضلانی، ۱۴
درد هیپ، ۳۰۴
درماتوگرافیسیم، ۷۱
درماتومیوزیت، ۱۸۳، ۲۴۶، ۲۵۰
درماتومیوزیت بدون میوزیت، ۲۴۷

- درماتیت لوپوسی، ۱۱۶
 دز لوراتادین، ۷۵، ۸۲
 دست مکانیک، ۲۴۷
 دوکسپین، ۷۵
 دوکسوروبیسین، ۶۷
 دیسک کمری، ۱۸
 دیفن هیدرامین، ۷۵
 دیگوسین، ۱۸۰
 دیلتیازم، ۱۷۹
 دی هیدرات پیروفسفات کلسیم، ۳۲۰
 رادیکولوپاتی گردنی، ۳۳
 رانی تیدین، ۷۵
 رترووایروس، ۲۵۳
 رگورژیتاسیون آئورت، ۲۶۵
 روش Kveim-Siltzbach، ۲۷۸
 ریقامپین، ۵۹
 رینیت آلرژیک، ۷۹
 پاتوفیزیولوژی، ۷۹
 پیش گیری، ۸۱
 تشخیص، ۸۰
 تظاهرات بالینی، ۷۹
 تعریف، ۷۹
 سبب شناسی، ۷۹
 عوامل مستعدکننده، ۷۹
 رینیت بازگشتی، ۸۲
 رینیت چشایی، ۸۰
 رینیت مداوم، ۶۵
 رینیت ناشی از دارو، ۸۲
 رینیت وازوموتور، ۸۰
 زانوی پرش کاران، ۳۶۲
 زمان پروترومبین، ۱۱۰
 زیدوودین، ۲۴۶
 ژن FOXP3، ۸۹
 سارکوئیدوز، ۲۶۷
 ایمونوپاتوژنز، ۲۶۹
 پاتوفیزیولوژی، ۲۶۹
 پیش آگهی، ۲۸۱
 تشخیص، ۲۷۷
 تظاهرات بالینی، ۲۷۰
 تعریف، ۲۶۷
 سبب شناسی، ۲۶۸
 عوارض، ۲۷۶
 میزان بروز، ۲۶۸
 میزان شیوع، ۲۶۸
 یافته های آزمایشگاهی، ۲۷۶
 سارکوم سینوویال، ۳۵۸
 سالمونلا، ۵۱، ۵۸، ۲۰۱
 سالیسیلات، ۱۵۵
 سایمتیدین، ۷۵
 ستون مهره ها، ۱۲
 ستیریزین، ۸۲
 سدیم دهیدروکلرات، ۶۷
 سفالوسپورین، ۶۷
 سفتریاکسون، ۵۴
 سفوتاکسیم، ۵۲
 سل، ۳۰۶
 سندرم آنتی بادی ضد فسفولیپید، ۱۱۰
 سندرم اتوزینوفیلی - میالژی، ۲۴۷
 سندرم اورمیک همولیتیک، ۱۱۶
 سندرم بهجت، ۲۴۱، ۲۴۳
 بیماری زایی، ۲۴۳
 تظاهرات بالینی، ۲۴۴
 تعریف، ۲۴۳
 معیارهای تشخیصی، ۲۴۳
 میزان بروز، ۲۴۳
 میزان شیوع، ۲۴۳
 سندرم تایتز، ۳۵۶
 سندرم تونل کارپال، ۳۰۱، ۳۴۴
 سندرم خستگی مزمن، ۲۵۶
 سندرم درد میوفاسیال، ۳۵۷
 سندرم دست - پا، ۳۴۷
 سندرم دم اسب، ۱۹۵
 سندرم دنده لغزنده، ۳۵۶
 سندرم دیستروفی سمپاتیک رفلکسی، ۳۵۶
 سندرم ریه چروکیده، ۱۰۶
 سندرم سیکا، ۱۰۶

- سندرم شوگرن، ۱۸۳، ۳۰۶
الگوریتم ویژه درمان، ۱۸۹
بیماری‌زایی، ۱۸۳
تشخیص، ۱۸۸
تشخیص افتراقی، ۱۸۸
تظاهرات بالینی، ۱۸۵
تعریف، ۱۸۳
میزان بروز، ۱۸۳
میزان شیوع، ۱۸۳
سندرم شوگرن اولیه، ۱۸۳
سندرم شوگرن ثانویه، ۱۸۳
سندرم کوگان، ۲۴۱
سندرم گودپاسچر، ۸۹
سندرم لش - نیهان، ۳۰۵
سندرم نفگرن، ۲۶۹
سندرم‌های همپوشانی، ۲۴۹
سندرم‌های همپوشانی پلی آنژیت، ۲۴۲
سندرم JPEX، ۸۸
سندرم SAPHO، ۲۱۳
سندرم SEA، ۲۱۰
سندرم Touraine-Solente-Gol  ، ۲۵۲
سوکسامونیوم، ۶۷
سولفاسالازین، ۱۱۸، ۱۹۹، ۲۰۹، ۲۱۲
سولفور بروموفتالین، ۶۷
سولفونامید، ۲۴۲
سیپروفلوکساسین، ۵۳، ۵۴، ۵۹
سیپروهیتادین، ۷۵
سیتوکروم اکسیداز، ۲۵۸
سیتومگالوویروس، ۲۵۳
سیس پلاتین، ۱۶۹
سیکلوسپورین، ۱۷۸، ۲۶۰، ۲۶۷
سیکلوفسامید، ۱۱۲، ۱۷۸، ۱۸۱، ۲۲۵، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۳، ۲۶۰، ۲۸۲
سیم و استاتین، ۱۱۸
سینوویت کرکی - گر هکی بیگمانته، ۳۵۸
سینوویت ویلوندولا، ۳۵۸
شبکه بازویی، ۳۶
شکستگی مهره، ۲۴
شیگلا، ۲۰۰
شیگلا فلکسنری، ۵۸
صدای ترق و تروق، ۲۹۹
ضعف عضلانی حاد، ۲۵۴
طلا، ۲۲۲
علامت SLR متقاطع، ۱۶
علامت SLR معکوس، ۱۶
علامت داریه، ۷۷
علامت شال، ۲۴۷
علامت فینکل اشتاین، ۳۶۲
علامت کشو، ۳۰۴
علامت Spurling، ۳۴
علامت V، ۲۴۷
فاستیت ائوزینوفیلی، ۱۸۳
فاستیت پلانتار، ۳۶۴
فاکتور رشد ترانسفورمان بتا، ۸۷، ۳۵۳
فاکتور رشد مشتق از پلاکت، ۳۵۳
فاکتور روماتوئید، ۸۸
فاکتور فعال کننده پلاکت، ۶۴
فاکتور محرکه کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ، ۶۳
فاکتور نکروز تومور آلفا، ۶۳
فاکتور نکروز تومور ه، ۱۹۱، ۲۱۶
فاکتور هگمن، ۷۴
فاکتور V، ۳۴۵
فاموتیدین، ۷۵
فتق دیسک مهره‌های تحتانی گردن، ۳۴
فسفات کلسیم، ۳۲۰
فکسوفنادین، ۷۵
فکسوفنادین، ۸۲
فلوتیکازون، ۸۲
فلوکستین، ۱۷۹
فلونیزولید، ۸۲
فن سیکلیدین، ۲۵۶
فن فلورامین، ۲۵۶
فنی توئین، ۱۱۸، ۲۴۲
فیبروز، ۱۶۵
فیبروزیت، ۲۵۶
فیبرومیالژی، ۲۵۶
فیلاریاز، ۵۸

- کاربامازین، ۱۱۸
 کاربوپلاتین، ۶۷
 کالمدولین، ۶۳
 کالیکرئین، ۷۴
 کپسولیت چسبنده، ۳۶۳
 کتف بالدار، ۳۶
 کریوگلوبولین، ۷۳
 کریوگلوبولینمی مختلط اساسی
 آسیب شناسی، ۲۳۸
 بیمار یزایی، ۲۳۸
 تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۸
 تظاهرات بالینی، ۲۳۸
 تعریف، ۲۳۷
 میزان بروز، ۲۳۷
 میزان شیوع، ۲۳۷
 کربی مازول، ۲۵۶
 کره، ۱۵۴
 کشیدگی کمر، ۲۴
 کلاژناز، ۳۱۴
 کلامیدیا، ۲۰۰
 کلامیدیا پنومونیه، ۲۰۱
 کلامیدیا تراکوماتیس، ۵۴
 کلرامبوسیل، ۲۸۲
 کلریپرومازین، ۱۱۸
 کلرفنیرامین، ۷۵
 کلروکین، ۱۱۱، ۲۵۶
 کلستریدیوم دیفیسیل، ۲۰۱
 کلسی نورین، ۶۳
 کمپیلوباکتر ژژونی، ۵۸
 کمپیلوباکتر کولی، ۲۰۱
 کمر درد، ۱۳
 کمر درد حاد، ۲۸، ۱۶
 کمر درد مزمن، ۲۹
 کندروماتوز سینوویال، ۳۵۸
 کوستوکوندريت، ۳۵۶
 کوکزاکی ویروس، ۲۵۳
 کهیر، ۷۰
 پاتوفیزیولوژی، ۷۲
 تشخیص، ۷۴
 تظاهرات بالینی، ۷۲
 سبب شناسی، ۷۱
 طبقه بندی، ۷۱
 عوامل مستعدکننده، ۷۱
 کهیر آب زاد، ۷۲
 کهیر تماسی، ۷۲
 کهیر حرارتی موضعی، ۷۲
 کهیر خورشیدی، ۷۲
 کهیر فشاری، ۷۱
 کهیر کولی نرژیک، ۷۲، ۷۳
 کهیر ناشی از سرما، ۷۲، ۷۳
 کیموتریپسین، ۲۵۱
 کیناکرین، ۱۱۱
 کینولون، ۶۷
 گادولینیوم، ۲۷۴
 گاستروپارزی، ۱۷۳
 گالامین، ۶۷
 گاماگلوبولین، ۲۴۲
 گرانولوماتوز لنفوماتوئید، ۲۲۳
 گرانولوماتوز وگنر، ۲۲۳، ۲۲۰
 آسیب شناسی، ۲۲۰
 بیمار یزایی، ۲۲۰
 تشخیص، ۲۲۳
 تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۲۲
 تظاهرات بالینی، ۲۲۲
 تعریف، ۲۲۰
 میزان بروز، ۲۲۰
 میزان شیوع، ۲۲۰
 گره پوشارد، ۳۰۰
 گره هپردن، ۳۰۰
 گلوکوکورتیکوئید، ۱۰۴، ۱۰۶، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۵، ۱۵۵، ۱۷۸، ۱۸۱، ۱۹۹، ۲۰۴، ۲۳۴، ۲۳۶، ۲۳۷، ۲۳۸، ۲۴۰، ۲۴۲، ۲۵۹، ۲۸۲، ۳۲۷، ۳۳۰، ۳۳۱، ۳۳۴، ۳۶۵
 گلوکوکورتیکوئیدها، ۲۲۹
 لژیونلا پنوموفیلا، ۲۵۴
 لفلونومید، ۲۱۰
 لنگش نوروزنیک، ۲۰

لواستاتین، ۱۱۸

لوبریسین، ۳۱۳

لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۹۵، ۱۶۰

آزمون‌های آزمایشگاهی، ۱۰۶

آزمون‌های استاندارد برای تشخیص، ۱۱۰

آزمون‌های ویژه اتوانتی‌بادی‌ها، ۱۱۰

آزمون‌های ویژه پی‌گیری سیر بیماری، ۱۱۱

آسیب‌شناسی، ۱۰۰

اتوانتی‌بادی‌ها، ۹۷

الگوریتم ویژه تشخیص و درمان آغازین، ۱۰۳

انسدادهای عروقی، ۱۰۴

بقای بیمار، ۱۱۷

بیماری‌زایی، ۹۵، ۹۶

پی‌آمدها، ۱۱۷

پیش‌آگهی، ۱۱۷

تشخیص، ۱۰۱

تظاهرات بالینی، ۱۰۵

تظاهرات پوستی، ۱۰۲

تظاهرات چشمی، ۱۰۶

تظاهرات دستگاه عصبی، ۱۰۴

تظاهرات ریوی، ۱۰۴

تظاهرات سیستمیک، ۱۰۱

تظاهرات عضلانی-استخوانی، ۱۰۱

تظاهرات قلبی، ۱۰۶

تظاهرات کلیوی، ۱۰۲

تظاهرات گوارشی، ۱۰۶

تظاهرات هماتولوژیک، ۱۰۶

تعریف، ۹۵

تفسیر تظاهرات بالینی، ۱۰۱

سبب‌شناسی، ۹۵

میزان شیوع، ۹۵

لوپوس عمقی، ۱۰۲

لوپوس ناشی از دارو، ۱۱۷، ۲۹۵

لوراتادین، ۷۵، ۸۲

لوزارتان، ۱۷۹

لوکمی سلول مویی، ۲۴۳

لوکمی ماست‌سل، ۷۶

لووفلوکساسین، ۵۳

لیتیوم، ۱۱۸

لیدوکائین، ۶۷

لیزوفسفولیپید، ۶۴

لیکوریس، ۲۵۶

لیگاند Fas، ۸۷

ماست‌سل، ۶۴

ماستوسیتوز سیستمیک، ۷۶

پاتوفیز یولوژی، ۷۶

تشخیص، ۷۸

تظاهرات بالینی، ۷۷

تعریف، ۷۶

طبقه‌بندی، ۷۶

معیارهای تشخیصی، ۷۸

ماستوسیتوز سیستمیک آرام، ۷۶

ماستوسیتوز سیستمیک مهاجم، ۷۶

ماستوسیتوز سیستمیک همراه با بیماری دودمانی هماتولوژیک رده غیر

ماست‌سل، ۷۶

ماکرودانتین، ۱۱۸

مترانیدازول، ۱۸۰

متوترکسات، ۱۱۶، ۱۸۱، ۲۰۹، ۲۳۴، ۲۳۶، ۲۶۰، ۲۸۲

متی‌سیلین، ۵۲

متیل پردنیزولون، ۳۳۱

متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات، ۱۱۲

مجرای خروجی قفسه سینه، ۳۵

مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، ۱۷۹

مفصل شارکو، ۳۵۰

مفصل فاست، ۱۲

مکانیسم‌های بالقوه صدمه رگ، ۲۱۴

مومتازون، ۸۲

مهارکننده C1، ۷۲

مهارگر آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، ۱۱۸

مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، ۷۲

مهارگرهای اختصاصی سیکلواکسیژناز -۲، ۱۱۱

مهره، ۱۳

میالژی، ۲۹۵

میستوم، ۲۷۶

میکوپلازما ژنیتالیوم، ۲۰۱

میکوفنولات موفتیل، ۲۲۵

- میلوپراکسیداز، ۲۱۶
 میلوم مولتیل، ۲۴
 مینوسیکلین، ۱۱۸
 میوپاتی، ۲۹۵
 میوپاتی استروئیدی، ۲۵۹
 میوپاتی جسم آنکلوژیونی ارثی، ۲۴۸
 میوپاتی های التهابی، ۲۴۵، ۲۵۷
 پیش آگهی، ۲۶۱
 میوزیت جسم آنکلوژیونی، ۲۴۷
 میوزیت نکروزان، ۲۵۵
 میوفاسئیت، ۲۵۴
 ندول های زیرپوستی، ۱۵۴
 نشانه های سیکا، ۱۸۶
 نفرت لوپوسی، ۱۱۲، ۹۹
 نفسیلین، ۵۲
 نقرس، ۳۲۹، ۳۰۵، ۲۹۵
 آرتریت حاد، ۳۲۹
 آرتریت مزمن، ۳۲۹
 تشخیص آزمایشگاهی، ۳۲۹
 نوروزنیک حقیقی، ۳۵
 نوریت بازویی حاد، ۳۶
 نیتروفورانئوئین، ۶۷
 نیتروگلیرسین، ۱۷۹
 نیسریاگونورهی، ۴۸، ۵۳
 نیفدیپین، ۱۷۹
 نیمه در رفتگی، ۲۹۹
 واسکولیت، ۲۹۵، ۲۱۳
 بیماری زایی، ۲۱۴
 پاتوفیزیولوژی، ۲۱۴
 تعریف، ۲۱۳
 طبقه بندی، ۲۱۳
 واسکولیت پوستی نهانزاد
 آسیب شناسی، ۲۳۹
 بیماری زایی، ۲۳۹
 تشخیص، ۲۴۰
 تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۹
 تظاهرات بالینی، ۲۳۹
 تعریف، ۲۳۹
 میزان بروز، ۲۳۹
 میزان شیوع، ۲۳۹
 واسکولیت منفرد دستگاه عصبی مرکزی، ۲۴۱
 واسکولیت ناشی از افزایش حساسیت، ۲۳۹
 واسکولیت ناشی از دارو، ۲۴۲
 وانکومایسین، ۵۲
 وضعیتی کمر، ۲۶
 ویتامین B12، ۱۷۶
 ویتامین D، ۲۷۴
 ویروس ایشیتین - بار، ۹۸، ۲۵۳
 هپاتیت C، ۵۷، ۲۱۵، ۲۳۸، ۲۷۳
 هروئین، ۲۵۶
 همارتروز، ۳۴۵
 هموفیلوس آنفلوآنزا، ۵۱
 هوموسیستئین، ۱۰۴
 هیپراستوز اسکلری ایدیوپاتیک منتشر، ۱۹۷
 هیپرایمونوگلوبولینمی D همراه با هیپریاراتیروئیدی، ۲۴
 هیپرتانسیون شریان ریوی، ۱۷۲
 هیپرتیروئیدی، ۲۴
 هیدرالاژین، ۱۱۸
 هیدروکسی زین، ۷۵
 هیدروکسی کلروکین، ۱۱۱، ۱۱۶
 هیدروکلروتیازید، ۱۱۸
 یرسینیا، ۲۰۰، ۲۵۴
 یرسینیا آنتروکولیتیکا، ۵۸، ۲۰۱
 یرسینیا پسودوتوبریکولوز، ۲۰۱

لیتیوم، ۱۱۸	لواستاتین، ۱۱۸
لیدوکائین، ۶۷	لوبریسین، ۳۱۳
لیزوفسفولیپید، ۶۴	لوپوس اریتماتوی سیستمیک، ۹۵، ۱۶۰
لیکوریس، ۲۵۶	آزمون‌های آزمایشگاهی، ۱۰۶
لیگاند Fas، ۸۷	آزمون‌های استاندارد برای تشخیص، ۱۱۰
ماست سل، ۶۴	آزمون‌های ویژه اتوانتی‌بادی‌ها، ۱۱۰
ماستوسیتوز سیستمیک، ۷۶	آزمون‌های ویژه پی‌گیری سیر بیماری، ۱۱۱
پاتوفیز یولوژی، ۷۶	آسیب‌شناسی، ۱۰۰
تشخیص، ۷۸	اتوانتی‌بادی‌ها، ۹۷
تظاهرات بالینی، ۷۷	الگوریتم ویژه تشخیص و درمان آغازین، ۱۰۳
تعریف، ۷۶	انسدادهای عروقی، ۱۰۴
طبقه‌بندی، ۷۶	بقای بیمار، ۱۱۷
معیارهای تشخیصی، ۷۸	بیماری‌زایی، ۹۶، ۹۵
ماستوسیتوز سیستمیک آرام، ۷۶	پی‌آمدها، ۱۱۷
ماستوسیتوز سیستمیک مهاجم، ۷۶	پیش‌آگهی، ۱۱۷
ماستوسیتوز سیستمیک همراه با بیماری دودمانی هماتولوژیک رده غیر	تشخیص، ۱۰۱
ماست سل، ۷۶	تظاهرات بالینی، ۱۰۵
ماکرودان‌تین، ۱۱۸	تظاهرات پوستی، ۱۰۲
مترانیدازول، ۱۸۰	تظاهرات چشمی، ۱۰۶
متوترکسات، ۱۱۶، ۱۸۱، ۲۰۹، ۲۳۴، ۲۳۶، ۲۶۰، ۲۸۲	تظاهرات دستگاه عصبی، ۱۰۴
متی‌سیلین، ۵۲	تظاهرات ریوی، ۱۰۴
متیل پردنیزولون، ۳۳۱	تظاهرات سیستمیک، ۱۰۱
متیل پردنیزولون سدیم سوکسینات، ۱۱۲	تظاهرات عضلانی-استخوانی، ۱۰۱
مجرای خروجی قفسه سینه، ۳۵	تظاهرات قلبی، ۱۰۶
مسددهای گیرنده آنژیوتانسین II، ۱۷۹	تظاهرات کلیوی، ۱۰۲
مفصل شارکو، ۳۵۰	تظاهرات گوارشی، ۱۰۶
مفصل فاست، ۱۲	تظاهرات هماتولوژیک، ۱۰۶
مکانیسم‌های بالقوه صدمه رگ، ۲۱۴	تعریف، ۹۵
مومتازون، ۸۲	تفسیر تظاهرات بالینی، ۱۰۱
مهارکننده C1، ۷۲	سبب‌شناسی، ۹۵
مهارگر آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، ۱۱۸	میزان شیوع، ۹۵
مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، ۷۲	لوپوس عمقی، ۱۰۲
مهارگرهای اختصاصی سیکلواکسی‌ناز - ۲، ۱۱۱	لوپوس ناشی از دارو، ۱۱۷، ۲۹۵
مهره، ۱۳	لوراتادین، ۷۵، ۸۲
میالژی، ۲۹۵	لوزارتان، ۱۷۹
مستوم، ۲۷۶	لوکمی سلول مویی، ۲۴۳
میکوپلازما ژنتالیوم، ۲۰۱	لوکمی ماست سل، ۷۶
میکوفنولات موفتیل، ۲۲۵	لووفلوکساسین، ۵۳

- میلوپراکسیداز، ۲۱۶
 میلوم مولتیپل، ۲۴
 مینوسیکلین، ۱۱۸
 میوپاتی، ۲۹۵
 میوپاتی استروئیدی، ۲۵۹
 میوپاتی جسم آنکلوژیونی ارثی، ۲۴۸
 میوپاتی های التهابی، ۲۴۵، ۲۵۷
 پیش آگهی، ۲۶۱
 میوزیت جسم آنکلوژیونی، ۲۴۷
 میوزیت نکروزان، ۲۵۵
 میوفاستیت، ۲۵۴
 ندول های زیرپوستی، ۱۵۴
 نشانه های سیکا، ۱۸۶
 تقریت لوپوسی، ۹۹، ۱۱۲
 نفسیلین، ۵۲
 نقرس، ۲۹۵، ۳۰۵، ۳۲۹
 آرتریت حاد، ۳۲۹
 آرتریت مزمن، ۳۲۹
 تشخیص آزمایشگاهی، ۳۲۹
 نوروزنیک حقیقی، ۳۵
 نوریت بازویی حاد، ۳۶
 نیتروفورانئوئین، ۶۷
 نیتروگلیسرین، ۱۷۹
 نیسریاگونورهی، ۴۸، ۵۳
 نیفدیپین، ۱۷۹
 نیمه در رفتگی، ۲۹۹
 واسکولیت، ۲۱۳، ۲۹۵
 بیماریزایی، ۲۱۴
 پاتوفیزیولوژی، ۲۱۴
 تعریف، ۲۱۳
 طبقه بندی، ۲۱۳
 واسکولیت پوستی نهانزاد
 آسیب شناسی، ۲۳۹
 بیماریزایی، ۲۳۹
 تشخیص، ۲۴۰
 تظاهرات آزمایشگاهی، ۲۳۹
 تظاهرات بالینی، ۲۳۹
 تعریف، ۲۳۹
 میزان بروز، ۲۳۹
 میزان شیوع، ۲۳۹
 واسکولیت منفرد دستگاه عصبی مرکزی، ۲۴۱
 واسکولیت ناشی از افزایش حساسیت، ۲۳۹
 واسکولیت ناشی از دارو، ۲۴۲
 وانکومایسین، ۵۲
 وضعیتی کمر، ۲۶
 ویتامین B12، ۱۷۶
 ویتامین D، ۲۷۴
 ویروس ایشیتین - بار، ۹۸، ۲۵۳
 هپاتیت C، ۵۷، ۲۱۵، ۲۳۸، ۲۷۳
 هروئین، ۲۵۶
 همارتروز، ۳۴۵
 هموفیلوس آنفلوآنزا، ۵۱
 هوموسیستتین، ۱۰۴
 هیپراستوز اسکلتی ایدیوپاتیک منتشر، ۱۹۷
 هیپرایمونوگلوبولینمی D همراه با هیپریاراتیروئیدی، ۲۴
 هیپرتانسیون شریان ریوی، ۱۷۲
 هیپرتیروئیدی، ۲۴
 هیدرالاژین، ۱۱۸
 هیدروکسی زین، ۷۵
 هیدروکسی کلروکین، ۱۱۱، ۱۱۶
 هیدروکلروتیازید، ۱۱۸
 یرسینیا، ۲۰۰، ۲۵۴
 یرسینیا آنتروکولیتیکا، ۵۸، ۲۰۱
 یرسینیا پسودوتوبریکولوز، ۲۰۱